

UNTERSUCHUNGEN
VON HUMORALEN UND ZELLULÄREN
IMMUNPHÄNOMENEN
BEI VERWANDTEN I. GRADES
VON TYP I DIABETIKERN

Johanna Seibuchner

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0074

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Akademischen Lehrkrankenhauses München-Schwabing
(Vorstand Prof. Dr. H. Mehnert)

UNTERSUCHUNGEN VON HUMORALEN UND ZELLULAREN
IMMUNPHANOMENEN BEI VERWANDTEN I. GRADES
VON TYP I DIABETIKERN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Seibuchner

aus
Neumarkt / St. Veit
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Standl

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Albert

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. Lander, Dr. A. Ziegler

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

29.10.1987

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	PROBANDEN	3
2.1	Auswahl der Probanden	3
2.2	Kontrollgruppe	5
3	METHODIK UND VERFAHREN	9
3.1	ICA-Screening	9
3.2	Blutzuckerbestimmung	9
3.3	Zellgewinnung zur Lymphozyten- und HLA-Typisierung	10
3.4	HLA-Typisierung	11
3.4.1	HLA A, B, C nach Terasaki und McClelland	11
3.4.2	HLA DR: NIH-2-Stufen- toxizitätstest	11
3.5	Lymphozytentypisierung mit monoklonalen Antikörpern durch indirekte Immunfluoreszenz	12
4	ERGEBNISSE	14
4.1	Anamnese-Auswertung	14
4.1.1	Krankheiten	14
4.1.2	Medikamenteneinnahme zum Erhebungszeitpunkt	14
4.1.3	Diabetes mellitus	15
4.1.3.1	Eigenanamnese	15
4.1.3.2	Familienanamnese	15
4.2	Untersuchung auf Antikörper	16
4.2.1	Antinukleäre Antikörper (ANA)	16
4.2.2	Insel-Zell-Antikörper (ICA)	17
4.2.2.1	Häufigkeitsverteilung	17
4.2.2.2	Titerhöhe	17
4.2.2.3	1-Jahres-Kontrollwerte	18

4.3	ICA-Träger	18
4.3.1	Stammbaumanalyse	18
4.3.2	Selektive Anamnesebetrachtung	21
4.4	ICA-Familien und HLA-System	22
4.4.1	HLA A, B, C	22
4.4.2	HLA DR	22
4.4.3	HLA-Haplotyp-Identität	23
4.5	ICA-Familien und Immunsystem	23
4.5.1	Lymphozytensubklassifikation (rel. %)	23
4.5.1.1	LEU 4	24
4.5.1.2	LEU 2	24
4.5.1.3	LEU 3	24
4.5.1.4	LEU 3/2 Quotient	24
4.5.1.5	LEU 12	25
4.5.2	ICA-Träger und Familien	25
4.5.3	1-Jahreskontrolle der ICA-Träger	25
4.5.4	Differentialblutbilder (absolut)	26
4.6	HLA DR (Genotyp) und phänotypische Ausprägung	26
5	DISKUSSION	47
5.1	Ätiologie und Pathogenese des Typ I	
	Diabetes mellitus	47
5.2	Genetik	48
5.2.1	Familienstudien	48
5.2.2	HLA-System	49
5.3	Tiermodelle	51
5.4	Exogene Noxen	52
5.5	Immunsystem	53
5.5.1	Humorale Immunphänomene	53
5.5.2	Zelluläre Immunphänomene	54
5.6	Eigene Ergebnisse	55
5.6.1	Anamnese-Erhebung	55
5.6.2	ICA	57
5.6.3	Anamnese-Erhebung innerhalb der ICA-positiven Familien	57
5.6.4	HLA-System	58
5.6.5	Zelluläre Immunität	59
5.6.6	HLA DR3 und/oder 4 und zelluläres Immunsystem	60

6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	64
8	ANHANG	73
8.1	Einbestellungsbrief	73
8.2	Anamnesebogen	74
8.3	Ergebnismitteilung	75

1 EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus ist charakterisiert durch eine chronische Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut. Diese Hyperglykämie kann völlig symptomlos erscheinen, oder von Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust und Adynamie, im Extremfall von Coma begleitet sein. Immer geht sie jedoch mit einem relativen oder absoluten Insulinmangel und dadurch bedingten Störungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel einher (Lit. 16).

Forschungsergebnisse der letzten Jahre zur Pathogenese des insulinabhängigen Typ I Diabetes mellitus (IDDM) weisen darauf hin, daß der Erkrankung eine eventuell jahrelange, präklinische Phase mit langsamer Zerstörung der insulinsezernierenden Inselzellen des Pankreas vorausgeht (Lit. 8, 63). Neben Umwelteinflüssen sind genetische Prädisposition, sowie immunologische und metabolische Funktionsstörungen von Bedeutung. Die Assoziation mit bestimmten Histokompatibilitätsantigenen des HLA-Systems ist allgemein anerkannt (Lit. 23, 51, 71). Änderungen im Autoimmunverhalten ergeben sich aus dem Nachweis von zytoplasmatischen Inselzellantikörpern (ICA), Inselzelloberflächenantikörpern (ICSA) (Lit. 5, 38) und neuerdings auch Insulinautoantikörpern (IAA), sowie anderen gegen Strukturen der pankreatischen B-Zellen gerichteten Antikörpern (Lit. 16, 49). Ferner sind Zeichen für eine Aktivierung des zellulären Immunsystems beobachtet worden (Lit. 54, 73).

Pathologische Glucose-Toleranz-Tests mit verminderter Insulin- und C-Peptid-Sekretion beweisen oft schon vor der Diabetes-Manifestation die beginnende Störung der Glucosehomöostase (Lit. 55).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer prospektiven Longitudinaluntersuchung Verwandte I. Grades von insulinpflichtigen Typ I Diabetikern auf humorale und zelluläre Immunphänomene zu untersuchen, um mögliche, in einem präklinischen Stadium befindliche Diabetiker aufzufinden und Dysfunktionen der Insulinsekretion frühzeitig zu erkennen. Dazu erfolgte eine Anamnese-Erhebung, die Bestimmung von Inselzellantikörpern (ICA), Blutzucker, HLA-Antigenen und Lymphozytentypisierung über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr.

2 PROBANDEN

2.1 Auswahl der Probanden

Aus dem Patientengut insulinpflichtiger Diabetiker, die sich im Zeitraum 1981 - 1984 in der Ambulanz des städtischen Krankenhauses München-Schwabing in ärztlicher Betreuung befanden, wurden alle Typ I Diabetiker bis zum Alter von 30 Jahren ausgewählt. Die Manifestation der Diabeteserkrankung lag insgesamt zwischen 3 Monaten und 20 Jahren zurück.

In einer Briefaktion (siehe Anhang 8.1) wurden die Familien von 600 entsprechenden Diabetikern aufgerufen, sich zu einem vereinbarten Termin in der Diabetes-Ambulanz zur Blutentnahme einzufinden.

Insgesamt folgten 150 Familien, d.h. 25 % der ausgewählten Gruppe, dem Aufruf. Erschienen sind 417 Personen (227 weiblich, 190 männlich), entsprechend ca. 3 Personen je Familie. Davon standen 406 Personen im Verwandtschaftsverhältnis I. Grades (d.h. Eltern, Geschwister und Kinder, 224 weiblich, 182 männlich) zu dem insulinpflichtigen Diabetiker, 8 Probanden waren die Diabetiker selbst, 3 Teilnehmer standen in einem anderen Verwandtschaftsverhältnis.

An diesen Probanden erfolgte eine Anamneseerhebung (s. Anhang 8.2), eine Untersuchung auf Inselzellantikörper (ICA) und eine Blutzuckerbestimmung. Das Ergebnis wurde den Familien schriftlich mitgeteilt (siehe Anhang 8.3).

Von 359 Probanden (aus 138 Familien) konnte eine kurze Anamnese erhoben werden, die restlichen 47 (12 Familien) ließen die Blutabnahme außerhalb vornehmen, so daß von diesen außer dem Ergebnis der ICA-Bestimmung keine weiteren Daten vorhanden sind.

Die Verwandtschaftsbeziehung zu den diabetischen Patienten, deren Diabetesmanifestation im Mittel 8.13 Jahre zurücklag, spaltete sich wie folgt auf:

112 Mütter, 93 Väter, 78 Schwestern, 56 Brüder,
20 Kinder (Tab. 1).



Während das mittlere Alter der Diabetiker bei 21,3 Jahren lag, betrug das Durchschnittsalter der Mütter 48,6, der Väter 51,2, der Schwestern 19,9, der Brüder 20,2 Jahre, die Kinder waren 3,3 (weiblich) bzw. 7,2 (männlich) Jahre alt (Tab. 1).

Zur Bestimmung des Normalgewichts fand die Broca-Formel Anwendung (Lit. 72):

$$\text{Sollgewicht (kg)} = \text{Körperlänge (cm)} - 100$$

Dabei lagen die Schwestern mit 88,5 % und die Brüder mit 85,7 % in einem relativ hohen Prozentsatz im Bereich $\leq$ Broca-Sollgewicht, jedoch nur gut die Hälfte der Mütter und ca. 1/3 der Väter. Zur Auswertung vergl. Tab. 1.

9 ICA-positive Probanden (4 Mütter, 2 Väter, 1 Schwester, 2 Brüder) wurden telefonisch wieder einbestellt, um gemeinsam mit ihren Familienmitgliedern (n = 15) an einem intravenösen Glucose-Toleranztest (i.v.GTT) teilzunehmen. Ebenso erfolgte an diesen Probanden und ihren 8 diabetischen Familienmitgliedern eine ICA-Kontrolle, Blutzuckerbestimmung, HLA- und Lymphozytensubtypisierung.

Bei den 9 ICA-positiven Probanden handelte es sich um 4 Mütter mit einem Durchschnittsalter von 43,8 Jahren, 2 Väter mit 55,5 Jahren, 1 Schwester mit 19 Jahren und 2 Brüder mit einem Durchschnittsalter von 12,5 Jahren. Bei den Müttern entsprachen 3 dem nach Broca errechneten Sollgewicht, 1 lag darüber. Beide Väter waren übergewichtig, die Schwester und die beiden Brüder hatten Idealgewicht (Tab. 2a).

Die 15 nichtdiabetischen ICA-negativen Familienmitglieder zeigten folgende Verteilung: 5 Väter mit mittlerem Alter von 45,6 Jahren, 3 Mütter mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren, 2 Schwestern mit im Schnitt 21 und 5 Brüder mit durchschnittlich 19,8 Jahren. 2 Väter, 1 Mutter und 1 Bruder überschritten das Sollgewicht nach Broca, alle anderen lagen im Normbereich (Tab. 2b).

Bei den diabetischen Patienten handelte es sich um 7 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 17.4 (weiblich) und 1 Mann mit 25 Jahren, wobei die weiblichen Personen im Durchschnitt mit 9.4 Jahren, der Mann mit 21 Jahren an IDDM erkrankt waren (Tab. 2c).

Nach Ablauf eines Jahres erfolgte erneut ein Aufruf an die ICA-positiven Probanden, an einer 1-Jahreskontrolle mit ICA-Testung, i.v.GTT und Lymphozytensubtypisierung teilzunehmen. Dieses Mal beteiligten sich 6 Personen (4 Mütter, 1 Vater, 1 Schwester) an der Untersuchung.

2.2 Kontrollgruppe

An 9 weiblichen und 16 männlichen stoffwechselgesunden Probanden ohne diabetische Familienanamnese, mit einem Durchschnittsalter von 24,5 Jahren, erfolgte eine ICA-Bestimmung und ein intravenöser Glucosetoleranztest. 2 weibliche und 2 männliche Probanden lagen über, die anderen im Bereich des nach Broca errechneten Sollgewichts (Tab. 2d).

Verwandtschafts- verhältnis zum Diabetiker		Mutter	Vater	Bruder	Schwester	Kind	
						♂	♀
Alter (a)	$\bar{x}$	48,6	51,2	19,9	20,2	3,3	7,2
	s	7,6	7,8	7,3	6,6	2,1	3,5
Soll- Gewicht (n. Broca) in %	$\leq$	57,1	35,5	85,7	88,5	60,0	60,0
	>	42,9	64,5	14,3	7,7	20,0	--
	unbekannt	--	--	--	3,8	20,0	40,0
n		112	93	56	78	15	5

Tab. 1: Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm SD$) und Gewicht der Verwandten I. Grades von Typ I Diabetikern, an denen eine Anamnese erhoben wurde.

Verwandtschafts- beziehung zum Diabetiker		Mutter	Vater	Schwester	Bruder
Alter (a)	$\bar{x}$	43,8	55,5	19,0	12,5
	σ	5,5	5,0	--	3,5
Soll- gewicht (n. Broca)	$\leq$	3	0	1	2
	$>$	1	2	0	0
n		4	2	1	2

Tab. 2a: Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm SD$) und Gewicht der ICA-positiven Probanden.

Verwandtschafts- beziehung zum Diabetiker		Mutter	Vater	Schwester	Bruder
Alter (a)	$\bar{x}$	51,0	45,6	21,0	19,8
	σ	9,6	3,7	8,5	6,2
Sollgewicht (n. Broca)	$\leq$	3	2	2	4
	$>$	2	1	--	1
n		5	3	2	5

Tab 2b: Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm SD$) und Gewicht der ICA-negativen, nichtdiabetischen Familienmitglieder aus Familien mit nicht-diabetischen, ICA-positiven Probanden.

Diabetiker		♀	♂
Alter (a)	$\bar{x}$	17,4	25
	σ	4,0	--
Diabetes- dauer (a)	$\bar{x}$	7,4	4
	σ	4,4	--
n		7	1

Tab. 2c: Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm SD$) und Diabetesdauer ($\bar{x} \pm SD$) der Typ I Diabetiker aus ICA-positiven Familien.

Probanden		♀	♂	gesamt
Alter (a)	$\bar{x}$	23,8	24,9	24,5
	σ	4,6	3,7	4,0
Sollge - wicht (n. Broca)	$\leq$	7	14	21
	$>$	2	2	4
n		9	16	25

Tab. 2d: Durchschnittsalter ($\bar{x} \pm SD$) und Gewicht von gesunden Kontrollpersonen.

3 METHODIK UND VERFAHREN

3.1 ICA-Screening

Nach Entnahme von 10 ml Vollblut aus der Cubitalvene wurde durch Zentrifugieren bei 3000 U/5 min Serum gewonnen.

Zur Bestimmung der Inselzellantikörper (ICA) wurde das von Bottazzo 1974 beschriebene Verfahren angewandt (Lit. 5):

Pankreasgewebe von humanen, frisch verstorbenen Spendern der Blutgruppe 0 wird in 5 Micrometer dicke Kryostatschnitte zerteilt. Ohne Fixation werden die Seren erst unverdünnt, dann mit der gewöhnlichen 1:10 Verdünnung getestet und die Titerhöhen über den Sandwich-Test bei verschiedenen Verdünnungen bestimmt, indem man Anti-human-IgG-Fluorescein-isothiocyanat-Konjugate verwendet.

Die Immunglobulinklasse wird mit spezifischen Anti-IgG, -IgA und -IgM-Konjugaten bestimmt, wobei die Inselzellantikörper insgesamt der IgG-Klasse angehören und mit Anti-IgA und Anti-IgM nicht reagieren.

3.2 Blutzuckerbestimmung

Nach der Entnahme venösen Vollbluts erfolgte die sofortige Enteiweißung mittels 0.33 % Perchlorsäure (Lit. 16). Nach Zentrifugieren bei 5000 U/3 min wurde der Überstand bei -20°C tiefgefroren und die Glucose-Bestimmung der Proben in mehreren Ansätzen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

Verwendet wurde die enzymatische Bestimmungsmethode mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase nach dem Reaktionsprinzip



wobei NADPH wegen seines Absorptionsverhaltens bei 366 nm photometrisch bestimmt werden kann.

3.3 Zellgewinnung zur Lymphozyten- und HLA-Typisierung

Mittels einer mit Heparin gespülten Spritze wird venöses Vollblut entnommen, mit Hanks-Lösung 1:1 verdünnt und auf einen Gradienten (Ficoll-Isopaque) im Verhältnis 2:1 überschichtet (Lit. 5). Durch Zentrifugieren (15 Min. 1000 x g) reichern sich die Lymphozyten in der sogenannten Interphase an, während die Erythrozyten sedimentieren.

Die lymphozytenhaltige Schicht wird aufgenommen und zweimal in Hanks-Lösung gewaschen (10 Min. 160 x g).

Somit erhält man ein reines Suspensionsgemisch vitaler T- und B-Lymphozyten, im Mittel 1 Mio. Lymphozyten / ml Vollblut. Um das Austrocknen zu verhindern, wird die Reaktion unter Mineralöl durchgeführt.

Zur Isolierung reiner B-Lymphozyten ist es nötig, das Lymphozytengemisch in Gewebekulturmedium (mit 5 % Kälberserum) aufzunehmen und auf 1×10^7 Zellen einzustellen, über Nylonwatte (angefeuchtet mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung PBS) zu spülen, zweimal bei 37°C 30 Min zu inkubieren, und anschließend werden die T-Lymphozyten zweimal mit phosphatgepufferter NaCl-Lösung (PBS, pH 7.0) ausgespült. Die an die Nylonwatte adsorbierten B-Lymphozyten werden mit Kulturmedium (mit 10 % fetalem Kälberserum) schrittweise eluiert, abzentrifugiert und zweimal in Hanks-Lösung gewaschen (Lit. 4).

3.4 HLA-Typisierung

3.4.1 HLA A, B, C nach Terasaki und McClelland

Die durch Ficoll-Isopaque-Flotation gewonnene Suspension (siehe Abschnitt 3.3) enthält ein Gemisch aus B- und T-Lymphozyten, geeignet zur Bestimmung der Merkmale des HLA A-, B- und C-Systems, die im Zweistufentoxizitätstest nach Terasaki und McClelland bzw. NIH erfolgte (Lit. 66).

Das Prinzip beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion mit Komplementaktivierung. Man inkubiert Human-Lymphozyten mit spezifischen HLA-Antisera. Dies führt zu einer Änderung der Barrierefunktion der Zellmembran und läßt zugesetzten Farbstoff in die Zelle eindringen. Dadurch erscheinen die durch den spezifischen Antikörper lysierten Zellen im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop dunkel und aufgequollen, entsprechend toten Zellen und einer positiven Reaktion. Lebende Zellen, die nicht mit dem Antikörper reagiert haben, erscheinen hell aufleuchtend und kleiner und entsprechen einer negativen Reaktion (Lit. 34).

Die Beurteilung der Reaktion wird durch Mitführung von positivem und negativem Kontrollserum pro Testserie präzisiert, wobei in der Positivkontrolle 80-100 %, in der Negativkontrolle maximal 10 % der Zellen lysiert sind. Liegt die Lysisrate mindestens 30 % über der Negativkontrolle, gilt die Reaktion als positiv. Bei der HLA A, B und C-Typisierung können Lysisraten bis zu 100 % erreicht werden.

3.4.2 HLA DR: NIH-2-Stufentoxizitätstest

Für den Nachweis von HLA DR-Merkmalen ist die Anreicherung von B-Lymphozyten erforderlich, d.h. aus der durch Ficoll-Isopaque-Flotation gewonnenen Lymphozytensuspension, bestehend aus B- und T-Lymphozyten,

müssen die T-Lymphozyten über weitere Präparation ausgewaschen werden (Lit. 34, 66, siehe auch Abschnitt 3.3). Dann ist über einen modifizierten NIH-Zweistufentoxizitätstest die HLA DR-Merkmalbestimmung möglich. Wieder erfolgt die Inkubation der Lymphozyten mit dem spezifischen Antiserum, was zur Antigen-Antikörper-Reaktion mit Komplementaktivierung führt und im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop als positive Reaktion imponiert, wenn die Zellen dunkel und aufgequollen sind, als negative, wenn die lebenden Zellen klein bleiben und hell aufleuchten.

Eine 100 %-Lysisrate, wie sie bei den HLA A, B und C-Merkmalen möglich ist, läßt sich jedoch bei den DR-Merkmalen selten erreichen, was durch ungenügende Reinheit der Zellsuspension (evtl. Kontamination mit T-Lymphozyten) oder auch durch reduzierte Antikörper-Reaktivität der Antiseren bedingt zu sein scheint (Lit. 34).

3.5 Lymphozytentypisierung mit monoklonalen Antikörpern durch indirekte Immunfluoreszenz

Wieder werden aus 20 ml heparinisiertem Vollblut Zellen gewonnen (siehe Abschnitt 3.3). Die mononukleären Zellen werden mit PBS gewaschen und mit verschiedenen Antikörpern (monoklonale Antikörper der Fa. Becton/Dickinson) gegen B-, T- Lymphozyten und T-Zell-Subpopulationen inkubiert. In ein Eppendorf-Reaktionsgefäß werden 1×10^6 Zellen in einem Volumen von 100 µl mit 10-20 µl fertigen Antikörpern gegeben, auf Eis 45 Min. inkubiert und nach Waschen mit PBS bei 400 g für 10 Min. der zweite fluoreszenzkonjugierte Antikörper unter Lichtschutz zugegeben. Nach erneuter Inkubation auf Eis für 30 Min. und zweimaligem Waschen werden ca. 5 µl Probe auf einen Objektträger gegeben und mittels Deckglas und Nagellack vor Austrocknung geschützt. Je 200 Zellen können nun im

Fluoreszenzmikroskop mit Auflichtkondensator VFL mit verschiedenen Filtern für Grün- (Filtersatz 09) und Rot-Fluoreszenz (Filtersatz 15) betrachtet und in % von positiv markierten Zellen ausgedrückt werden (Lit. 73):

AK	Zellen	Normalbefund in % ($\bar{x}$ +/- SD)
Leu 2	Zytotoxisch / Suppressor-T	25 +/- 10
Leu 3	Helfer-T / Inducer	45 +/- 10
Leu 4	Pan-T / reife T-Zellen	70 +/- 10
Leu 5	E-Rezeptor pos. (Schafery.pos.)	80 +/- 10
Leu 12	B-Zell spez., def. durch kappa- bzw. lambda-Ketten auf Zell-OF	10 +/- 5
HLA-DR (Klon L243)	HLA=IA Antigen auf B-Zellen, Monozyten und aktivierte T-Zellen (L243)	10 +/- 5
K 14	Monozyten, B- und akt. T- Lymphozyten, erkennt eine monomorphe Determinante des HLA DR-Antigens	5 +/- 2
B1, B2	entspr. Leu 12, Antikörper von Coulter	

4 ERGEBNISSE

4.1 Anamnese-Auswertung

4.1.1 Krankheiten

Die wichtigsten anamnestischen Angaben über früher durchgemachte Krankheiten mit einem möglichen Bezug zum Diabetes mellitus sind in Tab. 3 aufgelistet.

3/4 der weiblichen Probanden haben Masern, über die Hälfte Mumps durchgemacht. Die Geschwister lagen mit mehr als 65 % Erkrankung an Windpocken weit über dem elterlichen Anteil. Röteln war mit ca. 46 % bei den Schwestern am häufigsten vertreten.

Auffallend anfällig für Infekte fühlten sich vor allem die Geschwister, die Brüder in fast der Hälfte der Fälle.

Eine positive "Schilddrüsen-Anamnese" war bei ca. 1/3 der Mütter zu erheben und bei knapp 20 % der Schwestern.

4.1.2 Medikamenteneinnahme zum Erhebungszeitpunkt

Pharmaka als mögliche antikörperinduzierende Substanzen wurden bei der Erhebung berücksichtigt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Hier fiel auf, daß trotz anamnestisch angegebener Schilddrüsen-Dysfunktionen (s. 4.1.1) von den Müttern nur 6,3 % ein Schilddrüsenpräparat (zumeist Schilddrüsenhormon nach vorangegangener Strumektomie) einnahmen, die Schwestern in knapp 10 % bei vorhandener Unterfunktion.

Nur von ca. 50 % der Eltern, knapp 3/4 der Schwestern und ca. 90 % der Brüder wurde eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten verneint.

4.1.3 Diabetes mellitus

4.1.3.1 Eigenanamnese

Es erfolgte bei den Verwandten I. Grades eine Befragung nach Kontrolluntersuchungen auf Vorliegen eines Diabetes mellitus, ob Blutzuckerbestimmungen beim Hausarzt durchgeführt worden waren oder eventuell auch schon eine orale Glucosebelastung erfolgt war.

Bei 317 Personen war zumindest einmal in der Vergangenheit ein Urintest oder eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt worden (Tab. 5). Dabei war ein erhöhter Blutzuckerwert bei 8 % der Mütter, knapp 10 % der Väter und 1,3 % der Schwestern gemessen worden, Brüder und Kinder waren in der Vergangenheit unauffällig.

4.1.3.2 Familienanamnese

Von den Verwandten I. Grades wurde in 10 Familien (ca. 7 %) ein weiterer Erkrankungsfall von Typ I Diabetes (8 Geschwister, 2 Väter) und in 4 Familien (ca. 3 %) ein Typ II Diabetes (3 Väter, 1 Mutter) angegeben. Diese nahmen an dem ICA-Screening nicht teil. In 124 Familien (90 %) war nur der für das Screening ausgewählte Patient betroffen (Tab. 6).

In nächster Linie wurde nach Verwandten II. Grades (Großeltern, Tanten, Onkel oder Enkel) gefragt, ob bei diesen eine Diabetes mellitus - Erkrankung vorlag (Tab. 6).

Es fiel auf, daß eine positive Familienanamnese für den insulinpflichtigen Typ I - Diabetes mellitus nur bei 12 Familien (ca. 9 % aller Familien) nachzuweisen war, während der sogenannte "Alterszucker" (Typ II) sehr viel mehr verbreitet war, nämlich in 64 Familien (ca. 46 %). In 3 Familien wurde sowohl Typ I, als auch Typ II gefunden. Von 62 Familien wurde die Frage nach

diabetischer Vorbelastung verneint (ca. 45 %).

In 5 Familien gab es die Kombination von Typ I Diabetes bei Verwandten I. Grades + Typ II Diabetes bei Verwandten II. Grades, in 2 Familien Typ I Diabetes sowohl bei I. und II. Grad, und ebenso in 2 Familien Typ II im I. und II. Grad (Tab. 6).

In dieser Erhebung sind die später noch weiter untersuchten 8 ICA-positiven Familien (4.3 ff.) eingeschlossen. Hier konnte bei den Verwandten I. Grades in 1 Familie eine positive Typ I-Anamnese erhoben werden (Geschwister), eine Typ II-Vorbelastung bestand im I. Grad nicht. Bei den Verwandten II. Grades wurde in 4 Familien eine Typ II-Anamnese erhoben, 4 Familien zeigten keine diabetische Vorbelastung. Die oben genannte Familie zeigte die Kombination Typ I im I. + Typ II im II. Grad. Somit lagen die ICA-Familien mit 50 % Typ II - Vorbelastung bei Verwandten II. Grades etwas über dem im Gesamtkollektiv gefundenen Durchschnitt, während ein Typ I im II. Grad nicht zu verzeichnen war (Tab. 6).

4.2 Untersuchung auf Antikörper

4.2.1 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Obwohl die Bestimmung auf Inselzellantikörper erfolgte, wurden im Rahmen der Untersuchung außerdem bei 8 weiblichen Probanden (6 Mütter und 2 Schwestern) und bei einer Kontrolluntersuchung bei einem männlichen Probanden (Vater) antinukleäre Antikörper gegen native Doppelstrang-DNS gefunden, mit Titer bis 1:64. Dabei war eine Mutter sowohl Trägerin von ANA als auch von ICA, der männliche Proband primär nur ICA-positiv, bei der Kontrolle zusätzlich auch ANA-positiv.

4.2.2 Insel-Zell-Antikörper (ICA)

4.2.2.1 Häufigkeitsverteilung

Die Untersuchung ergab bei 10 Probanden (5 Mütter, 2 Väter, 1 Schwester, 2 Brüder) eine seropositive Reaktion gegen Inselzellen des endokrinen Pankreas. Dies entspricht ca. 2,4 % des Gesamtkollektivs (Tab. 7). Weiterhin beteiligten sich 8 Diabetiker (2 weiblich und 6 männlich) freiwillig am Screening, bei 4 männlichen Patienten konnten ICA mit Titer zwischen 1:2 und 1:64 nachgewiesen werden.

Bei der Kontrollgruppe konnte in keinem Fall ein Nachweis für ICA erbracht werden.

4.2.2.2 Titerhöhe

Insgesamt gesehen lagen die Titer der Probanden relativ niedrig und bewegten sich zwischen 1:1 und 1:4. Die Testung erfolgte mehrmals von verschiedenen Personen und an zwei verschiedenen Geweben bei der Wiedertestung.

Die primär eindeutigen Titer waren bei der Retestung nur in einem Fall in gleicher Titerhöhe, die anderen bewegten sich um eine Stufe niedriger oder im fraglich positiven Bereich.

Im Rahmen der i.v. GTT, an der die ICA-positiven Probanden mit ihren Familien teilnahmen, erfolgte eine ICA-Kontrolle. Dabei bestätigte sich bei der ersten Testung in einem Fall die ICA-Positivität, alle anderen waren negativ. Die Retestung ergab in 7 Fällen fraglich positive Titer, von 2 Probanden war kein Serum mehr vorhanden, eine Probandin war zur i.v. GTT nicht erschienen (Tab. 7).

4.2.2.3 1-Jahreskontrolle

Nach Ablauf eines Jahres wurde an 6 Probanden erneut eine i.v. GTT vorgenommen und die ICA-Bestimmung wiederholt.

Diesmal waren in der ersten Testung alle Probanden ICA-negativ, in zwei weiteren Kontrollen dieser Seren mit verschiedenen Pankreasgeweben ergaben sich fraglich positive Ergebnisse bei 4 Probanden, 2 blieben nach wie vor negativ (Tab. 7).

4.3 ICA-Träger

4.3.1 Stammbaumanalyse

Da in einer Familie zwei weibliche Probanden (Mutter und Tochter) Träger von ICA waren, eine weitere Probandin ausfiel, wurden 8 Familien zu weiteren Untersuchungen wiedereinbestellt.

Es wurde bei insgesamt 32 Personen (8 Diabetikern, 15 "Gesunden" und 9 ICA-Trägern) eine ICA-Kontrolle, eine HLA- und Lymphozytentypisierung vorgenommen.

An den nichtdiabetischen 9 ICA-positiven und 15 ICA-negativen Probanden erfolgte zusätzlich ein i.v. GTT mit Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Bestimmung über eine Stunde.

Eine kurze Beschreibung der weiteren Familien ist den folgenden Ausführungen und den Stammbäumen (Abb. 1) zu entnehmen. Als "gesunde" Familienmitglieder werden ICA-negative, nichtdiabetische Personen bezeichnet.

Familie A.: Bei der 13-jährigen diabetischen Patientin bestand die Krankheit seit 5 Jahren, bei ihrem ICA-positiven Bruder konnten anamnestisch Mumps, Masern und Windpocken nachgewiesen werden. Der 41-jährige, übergewichtige Vater gab an, mit 35 Jahren an Mumps erkrankt zu sein, bei ihm konnte auf Grund des

pathologischen i.v.GTT die Diagnose eines manifesten Diabetes gestellt werden. Eine positive diabetische Familienanamnese bestand nicht.

Familie B.: Die 22-jährige Patientin erkrankte vor 13 Jahren manifest an IDDM, ICA-Trägerin war die 48-jährige idealgewichtige Mutter. Bruder und Vater zeigten keine besonderen Auffälligkeiten, dagegen ließ sich mütterlicherseits eine positive diabetische Familienanamnese (Typ II) erheben. In weiterer Linie ließ sich der Cousin auf ICA testen, da er auf Grund allergischer Veranlagung immer schon erhöhte Infektanfälligkeit aufgewiesen hatte, war aber ICA-negativ.

Familie D.: Bei der 17-jährigen, vor 6 Jahren an IDDM erkrankten Patientin wurden ICA festgestellt (Titer 1:2). Ihr ICA-positiver 10-jähriger Bruder wies außer einer Mumps-Erkrankung anamnestisch keine weiteren Auffälligkeiten auf. Jedoch bestand sowohl mütterlicher- wie väterlicherseits eine Typ II diabetische Familienanamnese.

Familie F.: Die 22-jährige Patientin erkrankte vor 7 Jahren manifest an IDDM. ICA wurden mit einem Titer von 1:4 festgestellt. ICA-Trägerin in der Familie war die Mutter. Vater (außer Mumps in der Kindheit) und Schwester waren unauffällig, es bestand keine diabetische Familienanamnese.

Familie H.: Der 25-jährige Patient erkrankte vor 4 Jahren. ICA-Träger war der Vater. Die Mutter gab an, auf Grund einer Lungenembolie vor einem Jahr vermehrte Infektanfälligkeit bei sich zu beobachten. Der Bruder hatte Masern, Mumps und Windpocken durchgemacht, fühlte sich zum Erhebungszeitpunkt jedoch völlig gesund. Familiäre diabetische Vorbelastung bestand nicht.

Familie J.: Hier waren zwei Familienmitglieder (weiblich, 19 Jahre, Diabetesmanifestation mit 5, und männlich, 23 Jahre, Diabetesmanifestation mit 14 Jahren) an IDDM erkrankt. Zwei weibliche Probanden (Mutter und Tochter) waren Träger von ICA mit einer Titerhöhe von 1:4 bei beiden Betroffenen.

Die anderen Geschwister gaben an, auffallend infektanfällig zu sein, in einem Fall bestand eine behandelte TBC; Mumps konnte nur bei einem ICA-negativen Bruder erfragt werden, der außerdem rheumatoide Beschwerden angab. Eine diabetische familiäre Vorbelastung bestand von Seiten des Vaters, dessen Mutter an Diabetes Typ II erkrankt war. Er selbst fühlte sich gesund.

Familie S.: Die 16-jährige diabetische Patientin erkrankte vor 5 Jahren. ICA-positiver Proband war der Vater. Sowohl bei Bruder, Schwester und Mutter ließen sich anamnestisch Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps, Röteln und Windpocken nachweisen. Der Bruder zeigte eine allergische Diathese (Desensibilisierungsversuche bei bestehendem Heuschnupfen), die 27-jährige Schwester hatte Nierensteine. Familiäre diabetische Prädisposition bestand nicht.

Familie Z.: Die 12-jährige Patientin erkrankte vor 2 Jahren an IDDM, ICA-positiv war die Mutter. Beim Vater bestanden anamnestisch neben Kinderkrankheiten wie Mumps, Röteln, Masern und Windpocken an akuten Besonderheiten rheumatoide Beschwerden, auch wurde bereits einmal ein auffälliges Blutzuckertagesprofil erhoben, ebenso bestand väterlicherseits eine positive diabetische Familienanamnese (Typ II). Bei den Geschwistern zeigten sich keine Besonderheiten.

Einen Überblick über die verschiedenen Familienstrukturen geben die Stammbäume (Abb. 1).

Tab. 8 zeigt, daß an Kinderkrankheiten Mumps bei den Vätern in 87,5 % auftrat, die Brüder mit gleichem Prozentsatz mit Windpocken an erster Stelle lagen. Masern hatten die Schwestern in 3/4 der Fälle durchgemacht, an Röteln waren in der Hälfte der Fälle die Eltern und Schwestern erkrankt gewesen.

Schilddrüsendysfunktionen wurden von 1/4 der Mütter und in je einem Fall von Brüdern und Schwestern angegeben. Entsprechende Medikation nahm eine Mutter und die Schwester ein.

Keine Medikamentenanamnese lag bei 3/4 der Mütter, 88 % von Vätern und Brüdern, dagegen nur bei 2/3 der Schwestern vor.

Ein in der Vergangenheit erhöhter Blutzuckerwert war einmal bei einer Mutter und einem Vater gemessen worden.

4.3.2 Selektive Anamnesebetrachtung

Bei den Kinderkrankheiten fiel auf, daß bis auf die beiden Brüder alle ICA-positiven Probanden Masern durchgemacht hatten und Mumps in 5 Fällen zu verzeichnen war (auch bei den Brüdern).

In der Familie J. waren bei der ICA-positiven Mutter sowohl ANA als auch Schilddrüsen-Antikörper bekannt. Schilddrüsendysfunktion wurde auch von der Tochter angegeben, rheumatoide Beschwerden waren bei beiden bekannt. Eine auffällige diabetische Eigenanamnese (grenzwertige Zuckerbelastung beim Hausarzt) bestand bei der Mutter. Die Tochter gab väterlicherseits eine positive diabetische Familienanamnese (Typ II) an. Siehe dazu die Stammbäume (Abb. 1).

4.4 ICA-Familien und HLA-System

4.4.1 HLA A, B, C

Bei der isolierten Betrachtung der HLA-Loci fiel auf, daß innerhalb des A-Locus HLA A2 bei 7 der 8 Familien zu finden war, außer bei Fam. Z. Dabei war jeder der ICA-Träger A2-positiv, von den typisierten diabetischen Familienmitgliedern 71 %, wobei beide ICA-positiven Diabetiker auch A2-positiv waren, von den ICA-negativen Familienmitgliedern waren 69 % auch A2-positiv.

Bei den HLA B-Loci fiel keine besondere Verteilung zwischen ICA-positiven und -negativen diabetischen und nichtdiabetischen Familienmitgliedern auf. HLA B8 war nur bei 2 Familien zu finden, dabei war in einem Fall der ICA-positive Träger auch B8-positiv, aber beide Diabetiker. HLA Bw62 (= HLA B15) war in 3 Familien vorhanden, wobei alle 3 Diabetiker Träger dieses Antigens waren, jedoch nur einer von den 3 ICA-Trägern und 3 von 6 nichtdiabetischen ICA-negativen Probanden.

Nur in 2 Familien wurde ein HLA C-Locus typisiert, dabei waren die beiden ICA-Träger und die beiden Diabetiker Cw3-positiv, von den 4 "gesunden" Familienmitgliedern waren 2 Träger von Cw3, 2 zeigten keine solche Haplotyp-Identität (Abb. 2).

4.4.2 HLA DR

In jeder der untersuchten Familien ließ sich einer der Haplotypen DR3 und/oder DR4 nachweisen. Die Diabetiker waren zu 100 % HLA DR3 und/oder 4 - Merkmalsträger, dagegen nur 78 % der ICA-Träger und 80 % der ICA-negativen Personen (Abb. 2).

HLA DR3 isoliert fand sich bei 8 Probanden; davon waren 2 Diabetiker (25 % der Diabetiker), 2 ICA-Träger (ca. 22 % der ICA-positiven) und 4 "Gesunde" (ca. 27 % der ICA-negativen Personen). HLA DR4 allein war bei 13 Probanden zu finden, dabei war die Verteilung

Diabetiker:ICA-Träger:"Gesunden" = 5:3:5. Auffällig ist der relativ hohe Anteil von HLA DR4 bei den Diabetikern mit 62,5 % im Vergleich zu den ICA-positiven und ICA-negativen, nichtdiabetischen Personen (Abb. 3).

HLA DR3/4 - Heterozygotie war in einer Familie bei allen typisierten Personen zu beobachten (ICA-Träger, Diabetiker und 2 "Gesunde"), in 2 weiteren Familien war eine ICA-Trägerin und eine "gesunde" Probandin DR 3/4-heterozygot (Abb. 2, Abb. 3).

HLA DR2 fand sich nur bei der Familie J. Jedoch war hier zusätzlich das Antigen DR4 vorhanden; beide Elternteile waren HLA DR2/4 heterozygot, die Diabetikerin war DR4 homozygot, ihr ICA-positives und -negatives Geschwister dagegen DR2 homozygot (Abb. 2).

4.4.3 HLA-Haplotyp-Identität

Vollkommene HLA-Identität fand sich nur bei einem ICA-positiven/-negativen Geschwisterpaar (Fam. J.), außerdem noch bei der Fam. Z. zwischen ICA-positiver Mutter und "gesundem" Sohn, "gesundem" Vater und diabetischer Tochter.

Eine relativ identische HLA-Haplotyp-Verteilung war zwischen dem diabetischen und dem ICA-positiven Geschwisterpaar in der Fam. D. gegeben (Abb. 2).

4.5 ICA-Familien und Immunsystem

4.5.1 Lymphozytensubklassifikation (rel. %)

Bei der 1. Typisierung erfolgte nicht in jedem Fall die Bestimmung aller Untergruppen; der Vergleich aller Subgruppen ist somit nicht bei allen Personen möglich. Anamnestisch wurde bei den Personen ein akut bestehender Infekt ausgeschlossen (Abb. 4, Abb. 5).

4.5.1.1 LEU 4

Bei der Fam. D. lag Leu 4 bei allen untersuchten Personen unter dem Normbereich, bei der Fam F. war bei der Diabetikerin und der ICA-positiven Mutter der T-Zell-Gesamtanteil ebenfalls erniedrigt.

Alle anderen untersuchten Personen lagen innerhalb der Normalverteilung (Abb. 5).

4.5.1.2 LEU 2

Innerhalb der 8 Familien fand sich bei 2 Diabetikerinnen eine Erhöhung, bei einer Diabetikerin eine Erniedrigung des Suppressor-T-Zellanteils.

Ebenso fand sich bei der ICA-positiven Schwester der Fam. J. eine deutliche Erniedrigung von Leu 2.

Alle anderen untersuchten Personen lagen im Normbereich (Abb. 5).

4.5.1.3 LEU 3

Bei 3 ICA-positiven Geschwistern, einem "gesunden" Bruder und einer "gesunden" Mutter fand sich eine deutliche Verminderung des T-Helfer-Zellanteils. Betroffen waren auch hier die ICA-Träger der Familien D. und F. (Abb. 5).

4.5.1.4 LEU 3/2 Quotient

Ein deutlich erniedrigter Leu 3/2 Quotient von 0,64 fand sich bei einem ICA-positiven Bruder auf Grund des hier erheblich erniedrigten T-Helfer-Anteils.

Bei einem "gesunden" Bruder lag der Wert bei 0,9 wegen erhöhtem Suppressor-T-Zellanteil.

Wegen deutlich erniedrigtem Suppressor-T-Zellanteil war bei einer Diabetikerin und der ICA-Trägerin aus der Fam. J. der Quotient deutlich erhöht (Tab. 9).

4.5.1.5 Leu 12

Bei den Probanden, bei denen der B-Zell-Anteil (Leu 12) bestimmt wurde, war nur bei der Fam. F. eine deutliche Erniedrigung dieser Zellpopulation zu verzeichnen, hier jedoch bei allen untersuchten Personen (ICA-positive Mutter, diabetische und "gesunde" Tochter) (Abb. 5).

4.5.2 ICA-Träger und Familien

Beim Vergleich von ICA-Trägern und ihren diabetischen und nichtdiabetischen Familienmitgliedern war keine eindeutige Tendenz einer Verminderung, Vermehrung oder Verschiebung innerhalb der Lymphozytensubpopulationen zu beobachten (Abb. 5).

4.5.3 1-Jahreskontrolle der ICA-Träger

Nach einem Jahr wurde noch einmal bei 6 ICA-positiven Probanden eine Lymphozyten-Typisierung vorgenommen. Dieses Mal wurde bei allen Leu 2, 3 und 4 bestimmt, statt Leu 12 wurde HLA DR (Klon 243), evtl. auch B1 oder B2 (Coulter Electronics) typisiert.

Leu 2 (Suppressor/zytotox. T-Zellen) waren nun bei allen Personen im Normbereich (Abb. 6). Leu 3 (Helper/Inducer T-Zellen) lagen bei 3 Probanden deutlich unter der Normalverteilung, wobei die beiden weiblichen Personen der Fam. J. jedoch eindeutige ICA-Negativität zeigten (Abb. 7).

Die 1984 typisierten ICA-positiven Brüder, die damals sehr niedrige T-Helfer-Population aufgewiesen hatten, wurden nach einem Jahr nicht mehr kontrolliert.

Leu 4 (Gesamt-T-Zell-Population) lagen bei denselben Probanden (wie oben) unter dem Normbereich (vergl. Abb. 8).

Das Verhältnis von Helfer/Suppressor-Zellen (Leu 3/2) nahm bei 3 weiblichen ICA-Trägern nach einem Jahr zu, bei den beiden nun eindeutigen ICA-negativen Probandinnen der Fam. J. zeigte sich ein deutlich unter den Normbereich verschobenes Verhältnis.

Der ICA-positive Vater blieb auf Grund des Absinkens beider Subgruppen, Leu 2 und Leu 3, im Verhältnis beinahe gleich (Abb. 9).

HLA DR (aktivierte B-Zellen, vergleichbar Leu 12) lagen außer bei einer noch ICA-positiven Probandin bei allen anderen deutlich über dem Vorjahresbefund und deutlich über dem Normalbereich (Abb. 10).

4.5.4 Differentialblutbilder (absolut)

Sowohl bei der Untersuchung der Familien 1984 als auch bei der Typisierung der ICA-Träger ein Jahr später wurden Differentialblutbilder angefertigt. Damit sollten eventuell bestehende Infekte mit Leukozytose, Linksverschiebung, Lymphozytose oder -penie ausgeschlossen werden.

Es fand sich bei keinem Probanden ein auffälliges peripheres Blutbild.

4.6 HLA DR (Genotyp) und phänotypische Ausprägung

Einen Gesamtüberblick und eine Zusammenstellung über HLA-Ausprägung und zugehöriger Lymphozytenverteilung gibt Tab. 9.

Der bei der Betrachtung von Leu 3/2 auffällige ICA-positive Bruder (0,64) war weder HLA DR3 noch DR4 positiv, aber Träger von HLA DRw6; er konnte nach einem Jahr nicht mehr nachuntersucht werden.

Die ICA-positive Schwester mit Genotyp HLA DR2 und deutlicher Leu 3/2 - Erhöhung lag mit dem Quotienten nach einem Jahr erheblich niedriger. Zu diesem Zeitpunkt war sie eindeutig ICA-negativ.

Ihre Mutter war nach einem Jahr auch ICA-negativ und zeigte ebenfalls einen relativ niedrigen Leu 3/2 Quotienten, bei einem Genotyp von HLA DR2/4.

Von den weiteren 4 ICA-positiven nachuntersuchten Personen schienen die beiden HLA DR3/4 heterozygoten Mütter in ihrem Immunverhalten eine steigende Tendenz zu zeigen (Normbereich oder darüber, s. Abb. 10). Die HLA DR3/DRw6 heterozygote Mutter zeigte eine deutliche Zunahme von Leu 3/2 (bei gleichzeitiger Makrophagen-Zunahme).

Der Vater mit Genotyp HLA DR3 zeigte trotz relativ stabilem Leu 3/2 Quotienten eine Verminderung beider Subpopulationen (Helfer- und Suppressorzellen), bei deutlich aktiviertem B-Zell-Anteil.

Krankheiten	Mutter (n=111)	Vater (n=93)	Schwester (n=77)	Bruder (n=55)	Eltern (n=14)	Kind (n=4)
<u>Kinder-</u>						
-Masern	75,7	72,0	75,3	69,1	15,4	25,0
-Mumps	55,0	45,2	53,2	61,8	--	--
-Windpocken	42,3	21,5	67,5	65,5	--	100,0
-Röteln	32,4	15,1	45,5	34,5	--	25,0
allgemeine Resistenzlage u. Infektanfälligkeit	26,1	35,5	29,9	47,3	30,9	100,0
<u>allerg. Prädisp.</u>						
-Heuschnupfen	4,5	5,4	13,0	7,3	--	--
-Asthma	0,9	3,2	2,6	1,8	--	--
-Neuroderm./ Psoriasis	1,8	7,5	--	--	--	25,0
-unbekannt	92,8	83,9	84,4	92,1	100,0	75,0
<u>sonstige</u>						
-rezid. Anginen	34,2	31,2	37,7	34,5	--	25,0
-Tonsillekt.	45,0	38,7	29,9	18,2	--	--
-Otitiden/Nebenhöhlen	35,1	8,6	10,4	5,5	--	25,0
-Lungenaffekt.	0,9	1,1	1,3	1,8	--	--
-Thyreoidea	33,3	18,3	19,5	1,8	--	--
-Kreislaufdyf.	28,3	19,4	10,4	7,2	--	--
-Anämien	1,9	--	--	--	--	--
-gastrointest. Dysfunktionen	9,9	11,3	1,3	3,6	--	--
-Pankreatitis	2,7	--	--	--	--	--
-Cholesterinäm.	0,9	8,6	--	--	--	--
-sonstige	11,7	1,1	3,9	5,5	--	--
-keine weiteren Angaben	6,3	11,9	29,9	38,2	--	--

Tab.3: Anamneseerhebung an Verwandten I. Grades zu Typ I Diabetikern in % .

Medikamente	Mutter (n=111)	Vater (n=93)	Schwester (n=77)	Bruder (n=55)	♀ (n=14) — Kind ♂ (n=4)	
Schilddrüsenpräp.	6,3	4,3	9,1	--	--	--
Antihypertensiva	6,3	8,6	--	--	--	--
Kreislaufmittel	14,4	5,4	2,6	--	--	--
Antikonceptiva	2,7	--	7,8	--	--	--
Sonstige	36,9	41,9	14,3	9,1	--	--
Keine	54,1	50,5	72,7	90,9	100	100

Tab.4 : Medikamentenanamnese der Verwandten I. Grades
zu Typ I Diabetikern in %.

Verwandtschaftsver- hältnis zum Diabetiker	Mutter	Vater	Schwester	Bruder	Kind	
					♂	♀
auffälliger Nüchtern- bzw. 2-Std.-Blutzuk- kerwert (pp), bzw. Schwangerschaftsdiab.	8,0	9,7	1,3	--	--	--
o. B.	82,1	78,5	82,1	92,9	100,0	100,0
keine Kontrolle	9,8	11,8	16,7	7,1	--	--
n	112	93	78	56	15	5

Tab. 5 : Diabetes mellitus - Eigenanamnese von Verwandten
I. Grades von Typ I Diabetikern (Urin-, oder Blut-
zucker- oder oraler Glucose-Toleranz-Test) in %.

Diabetes mellitus		Gesamt-kollektiv (n = 138)	ICA-Familien (n = 8)
Verwandte I. Grades	Typ I	7,2	12,5
	Typ II	2,9	0
	Typ I+II	0	0
	Ø	89,9	87,5
Verwandte II. Grades	Typ I	8,7	0
	Typ II	46,4	50,0
	Typ I+II	2,1	0
	Ø	44,9	50,0
Verwandte I.+II. Grades	Typ I	1,4	0
	Typ II	1,4	0
	Typ I+II	3,6	12,5

Tab. 6: Diabetes mellitus - Familienanamnese bei Verwandten I. und II. Grades von Typ I Diabetikern.
Häufigkeit in %.

Probanden	S.K.	F.M.	B.I.	Z.A.	J.I.	J.K.	H.J.	A.C.	D.R.	G.K.
Verw.-Grad	V	M	M	M	M	S	W	B	B	M
<u>ICA:</u>										
- <u>Screening:</u>										
1. Testung	1:2	1:1	1:2	1:2	1:4	1:4	1:2	1:1	1:4	1:2
2. Testung	(+)	(+)	(+)	(+)	1:2	1:2	-	(+)	1:2	
3. Testung	(+)			(+)						
- <u>Kontrolle:</u>										
1. Testung:	-	-	-	-	-	-	-	-	1:2	/
2. Testung		(+)	(+)	(+)		1:2	(+)	(+)	1:2	
3. Testung			(+)	(+)			(+)	(+)		
- <u>1-Jahrskontroll.</u>										
1. Testung	-	-	-	-	-	-	/	/	/	/
2. Testung	(+)	(+)	(+)	(+)	-	-	/	/	/	/
3. Testung	(+)	(+)					/	/	/	/

V=Vater, M=Mutter, S=Schwester, B=Bruder zum Diabetiker
 (+) = fraglich positiv
 - = negativ

Tab. 7: ICA-Ergebnisse

	Mutter (n=8)	Vater (n=8)	Schwester (n=6)	Brüder (n=8)
<u>Krankheiten</u>				
<u>Kinder-</u>				
-Masern	50,0	50,0	75,0	62,5
-Mumps	62,5	87,5	33,3	50,0
-Windpocken	62,5	62,5	50,0	87,5
-Röteln	50,0	50,0	50,0	33,3
Infektanfälligg.	12,5	25,0	25,0	12,5
<u>allerg. Prädisp.</u>				
-Heuschnupfen	--	--	--	12,5
-Psoriasis	--	12,5	--	--
-unbekannt	100,0	87,5	100,0	87,5
<u>sonstige</u>				
-rezid. Anginen	12,5	12,5	16,7	25,0
-Tonsillektomie	25,0	25,0	33,3	12,5
-Lungenaffekt.	--	--	--	12,5
-Thyreoida	25,0	--	16,7	12,5
-Gastrointest.	--	12,5	--	--
-sonstige	62,5	37,5	33,3	12,5
-keine	--	50,0	33,3	12,5
<u>Blutzuckertest</u>				
erhöht	12,5	12,5	--	--
unauffällig	87,5	87,5	100,0	100,0
<u>Medikamente</u>				
Schilddrüsen-	12,5	--	12,5	--
sonstige	25,0	12,5	16,7	12,5
keine	75,0	87,5	66,7	87,5

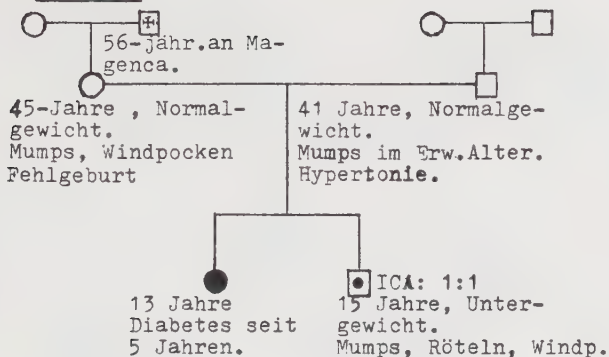
Tab.8 : Anamneseerhebung an den ICA-Familien,
Angaben in %.

Probanden	S.K.	F.M.	B.I.	Z.A.	J.I.	J.K.	H.J.	A.C.	D.R.	G.K.
Verw.-Grad	V	M	M	M	M	S	V	B	B	M
<u>ICA:</u>										
- <u>Screening:</u>										
1. Testung	1:2	1:1	1:2	1:2	1:4	1:4	1:2	1:1	1:4	1:2
2. Testung	(+)	(+)	(+)	(+)	1:2	1:2	-	(+)	1:2	
3. Testung	(+)			(+)						
- <u>Kontroll:</u>										
1. Testung	-	-	-	-	-	-	-	-	1:2	/
2. Testung		(+)	(+)	(+)		1:2	(+)	(+)	1:2	
3. Testung			(+)	(+)			(+)	(+)		
- <u>1-Jahreskontr.</u>										
1. Testung	-	-	-	-	-	-	/	/	/	/
2. Testung	(+)	(+)	(+)	(+)	-	-	/	/	/	/
3. Testung	(+)	(+)					/	/	/	/
- <u>A-Locus</u>										
Aw	2 24	2	2;1	1;11	2	2	2;24	2	2;28	/
- <u>B-Locus</u>										
Bw	5;6 4;6	4;6 6	5 4;44	5;8 4;6	7 51 4;6	7 35 6	27;35 4;6	7 44;60 4;6	35	/
- <u>C-Locus</u>										
Cw	3	3						3		
- <u>DR-Locus</u>										
DRw	3	3 6	3;4	3;4	2;4	2	1;4		4 9	/
<u>Lymphozyten: %</u>										
- Leu 2	25,4	24,5	17,8	23,0	36,3	8,7	24,0	22,0	18,1	/
- Leu 3	50,7	55,2	28,0	40,0	--	27,6	56,0	14,0	28,0	/
- Leu 4	90,6	51,1	--	70,0	--	75,6	75,0	58,0	33,5	/
- Leu 5	74,9	47,8	--	--	--	--	--	--	30,0	/
- Leu 12	8,4	5,0	--	6,0	--	--	11,0	17,0	--	/
- Leu3/2-Quotient	2,0	2,3	2,3	1,7		3,2	2,3	0,64	1,5	/
<u>1-Jahreskontroll:</u>										
- Leu 2	16	15	26	15	22	20	/	/	/	/
- Leu 3	30	50	63	40	28	29	/	/	/	/
- Leu 4	54	57	69	60	30	40	/	/	/	/
- B1 (B2)	29	(1)	(1)	4	16	3	/	/	/	/
- K14	--	--	--	--	30	9	/	/	/	/
- HLA DR (L243)	26	31	35	9	33	25	/	/	/	/
- Leu3/2-Quotient	1,9	3,3	2,4	2,7	1,2	1,5	/	/	/	/

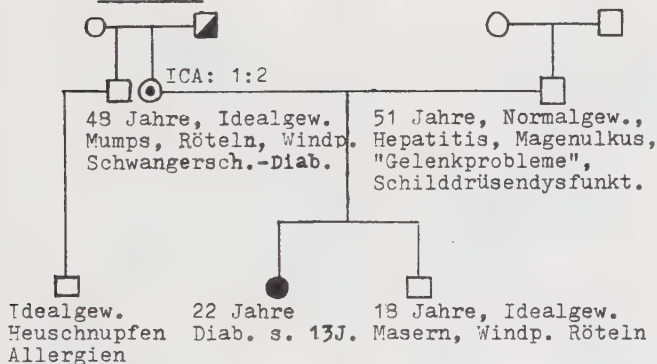
V = Vater, M=Mutter, S = Schwester, B = Bruder zum Diabetiker
(+) = fraglich positiv, - = negativ

Tab. 9 : ICA-Träger - Genotyp und phänotypische Ausprägung

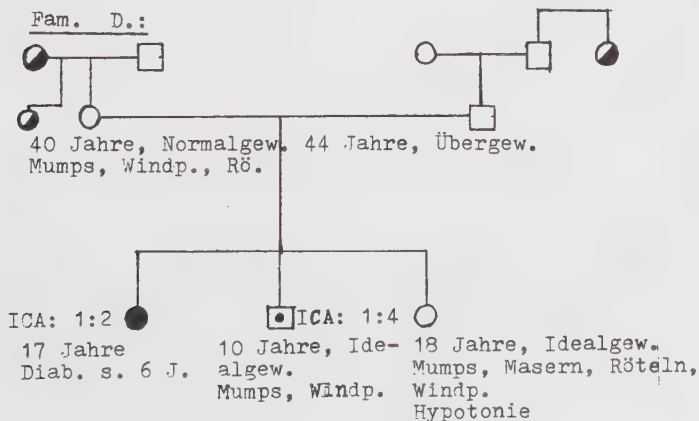
Fam. A.:



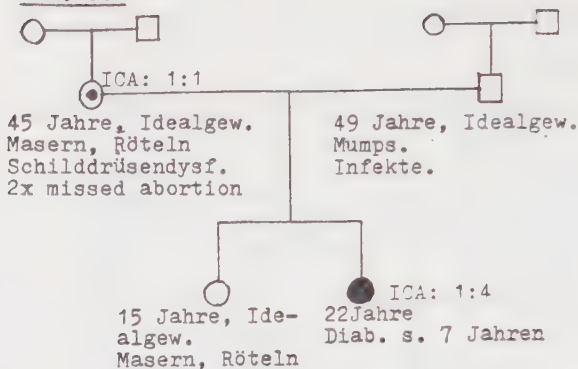
Fam. B.:



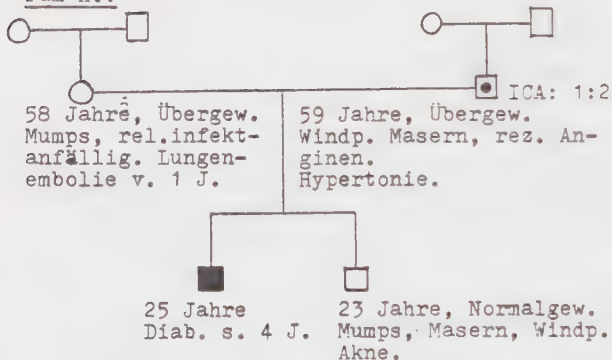
Fam. D.:



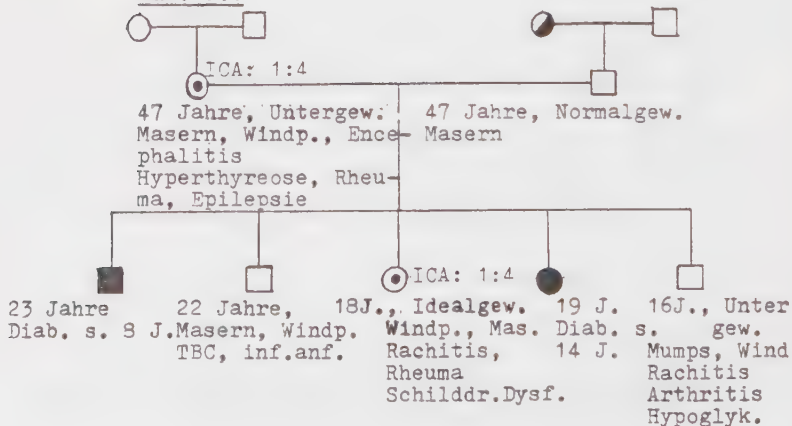
Fam. F.:

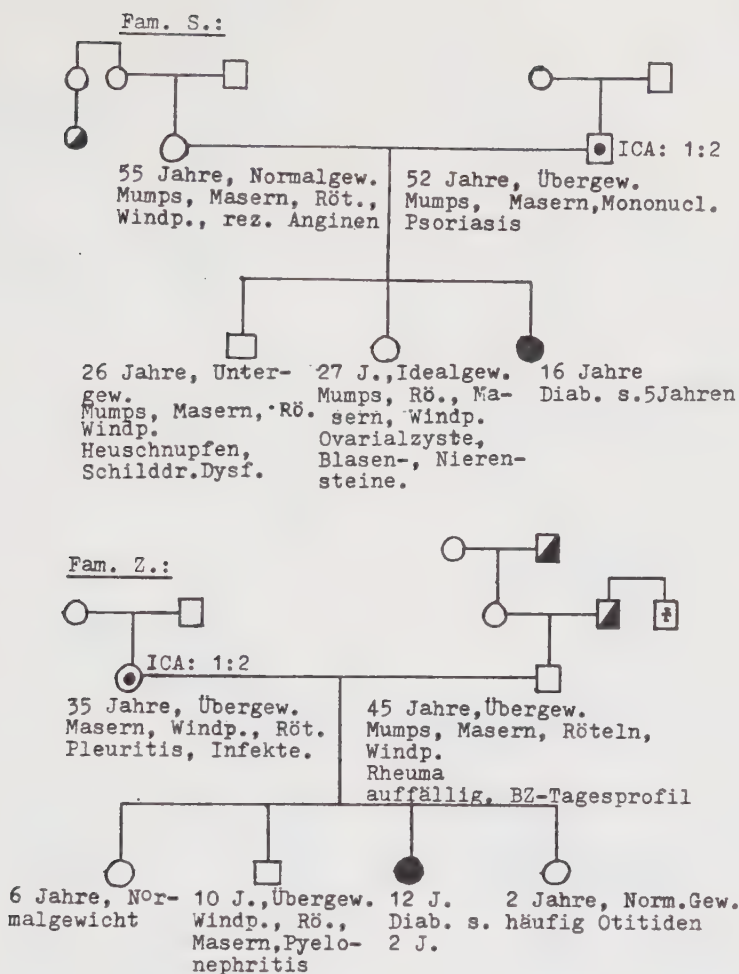


Fam. H.:



Fam. J.:



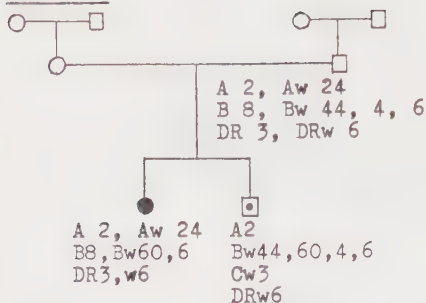


Legende zu den Stammbäumen:

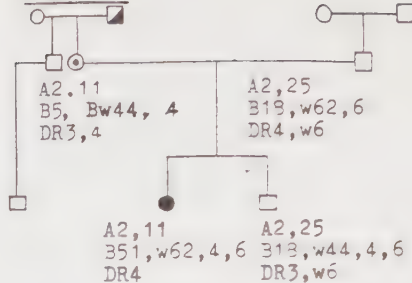
	Gesunde Frau		Gesunder Mann
	Diabetikerin, Typ I		Diabetiker, Typ I
	Diabetikerin, Typ II		Diabetiker, Typ II
	ICA - Trägerin, kein manifester Dia- betes		ICA - Träger, kein manifester Dia- betes

Abb. 1: Stammbäume und Anamnesebetrachtung

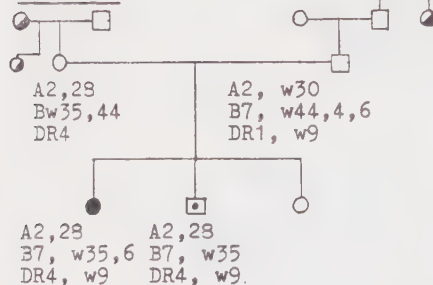
Fam. A.:



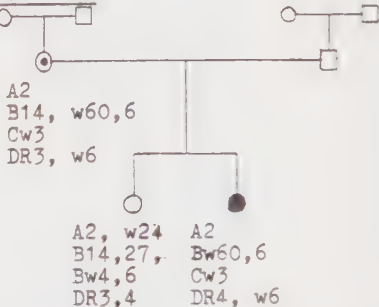
Fam. B.:



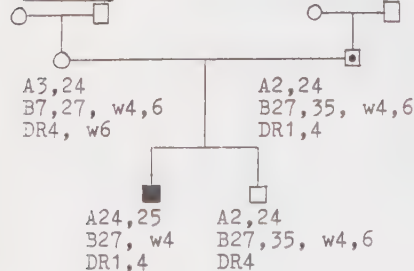
Fam. D.:



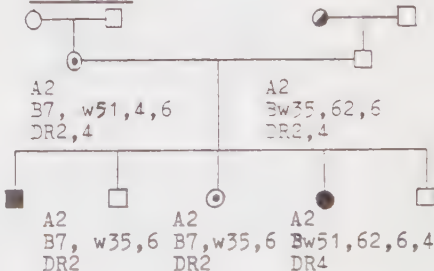
Fam. F.:



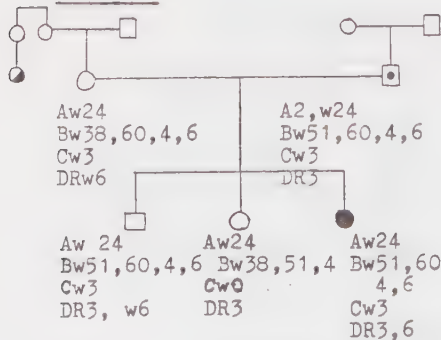
Fam. H.:



Fam. J.:



Fam. S.:



Fam. T.:

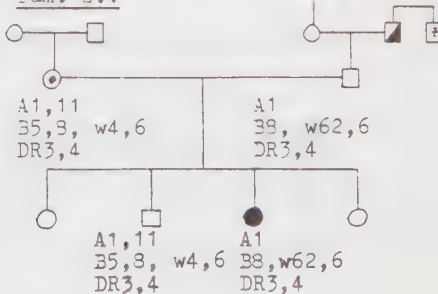


Abb. 2 : HLA - System

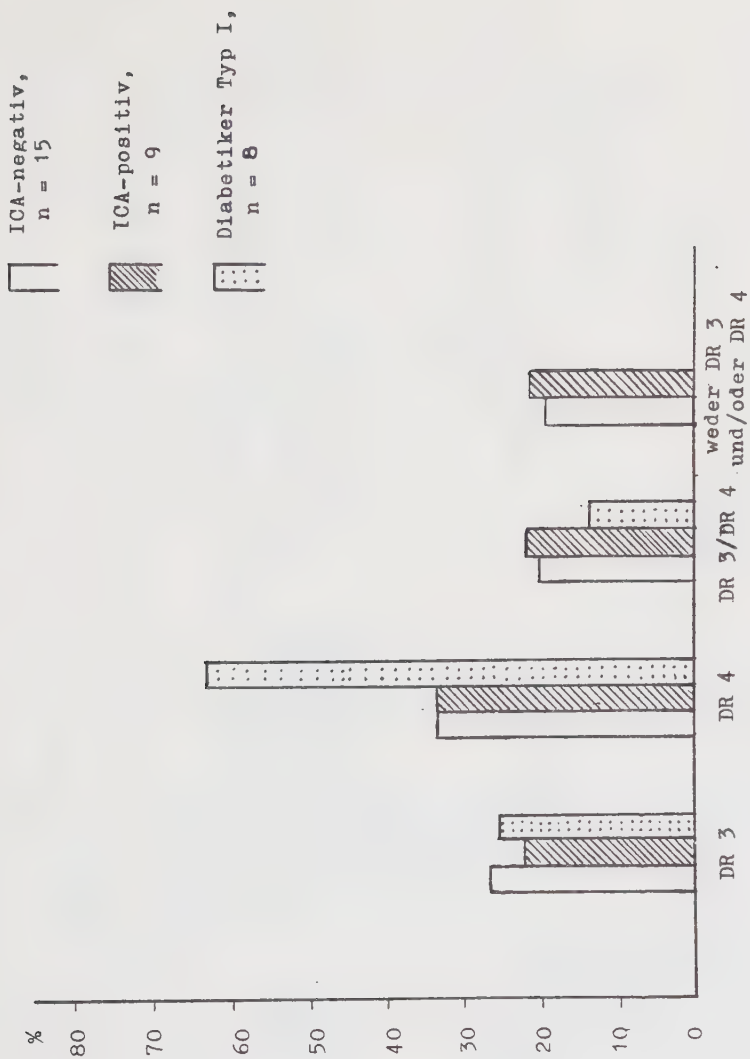
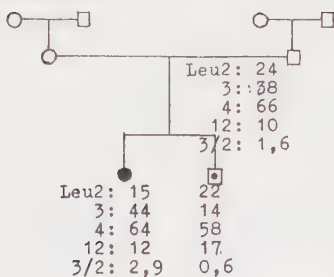
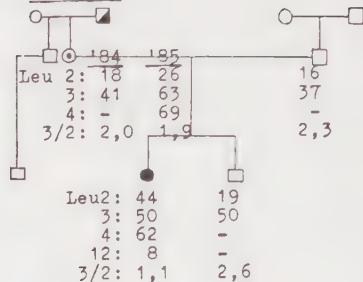


Abb. 3: HLA DR 3, DR 4, DR 3/4, weder DR 3 und/oder DR 4
- Verteilung (1984)

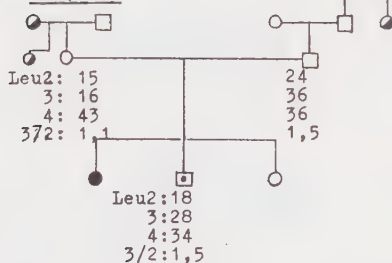
Fam. A.:



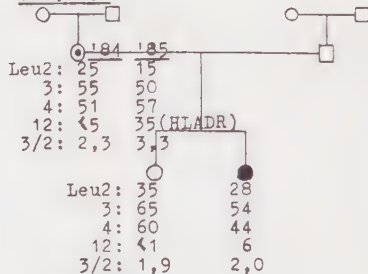
Fam. B.:



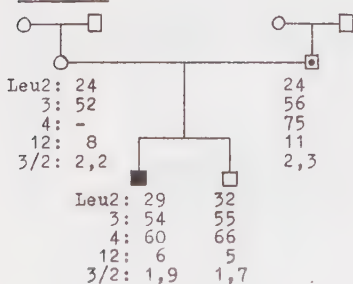
Fam. D.:



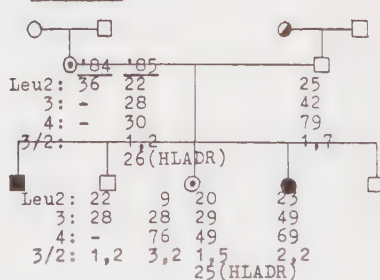
Fam. F.:



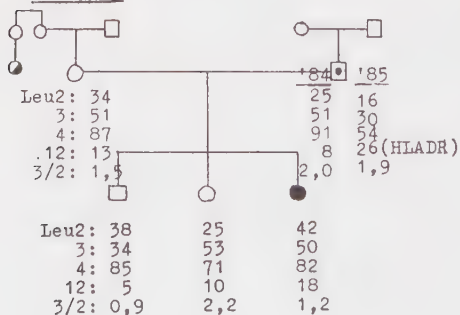
Fam. H.:



Fam. J.:



Fam. S.:



Fam. Z.:

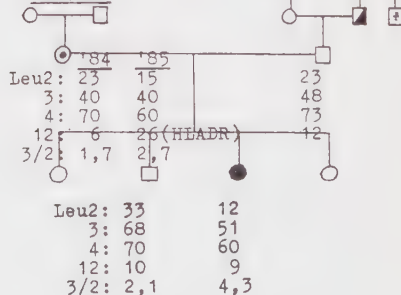


Abb.4: Stammbäume - Leu in %, Leu 3/2-Quotient

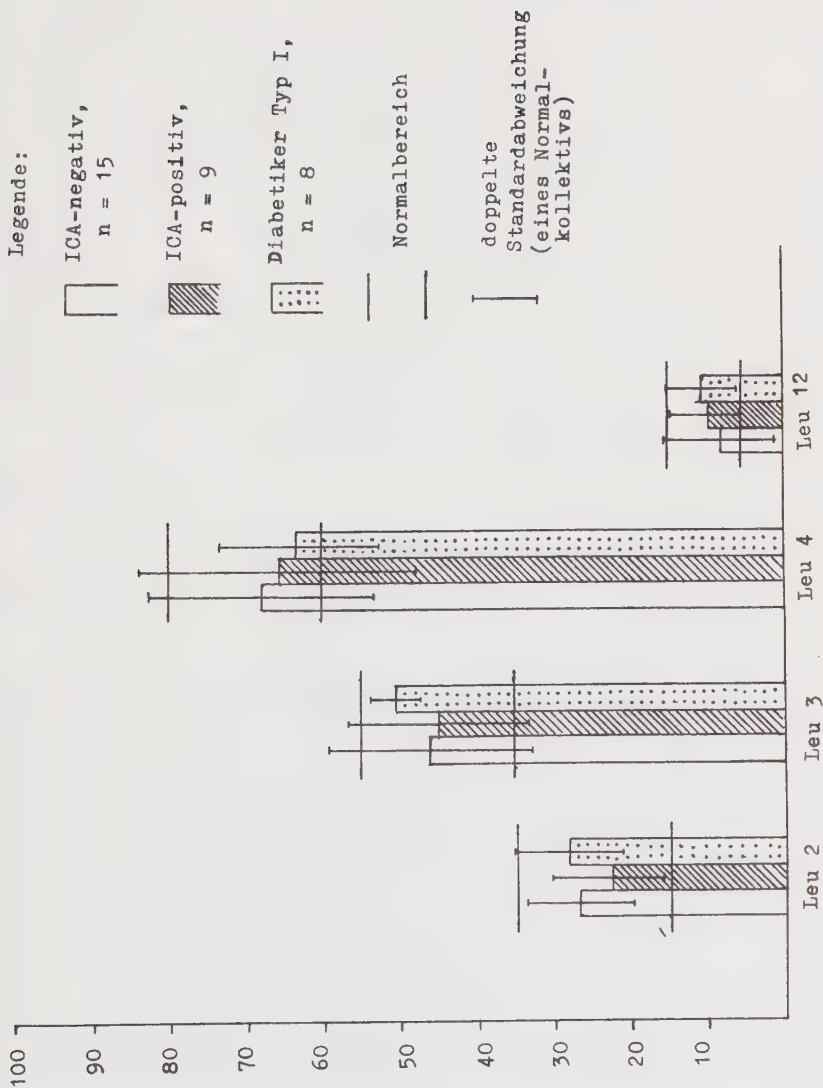


Abb. 5: Lymphozytenklassifizierung im Vergleich von ICA-negativen, ICA-positiven und diabetischen Familienangehörigen (1984)

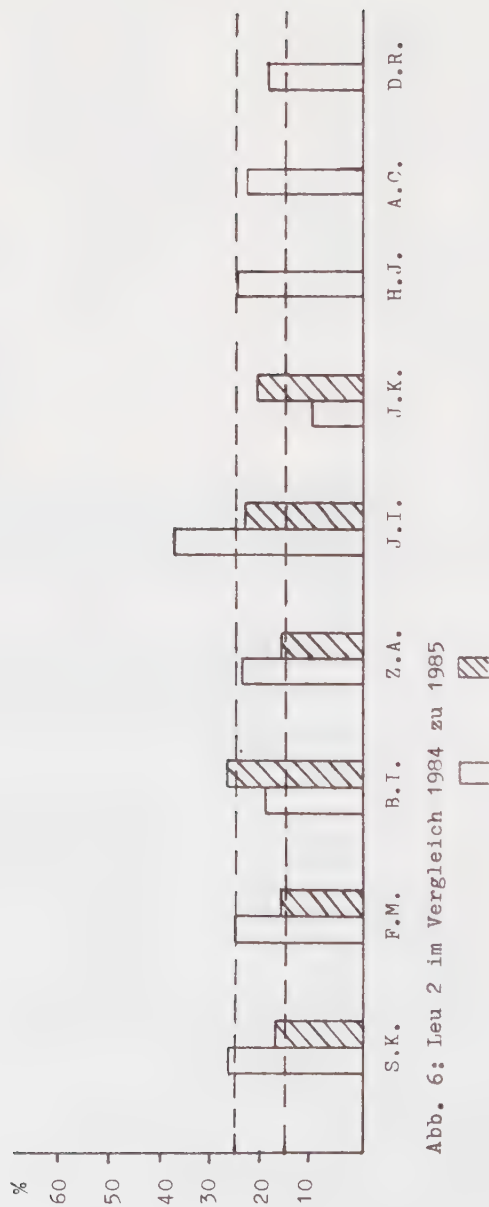


Abb. 6: Leu 2 im Vergleich 1984 zu 1985

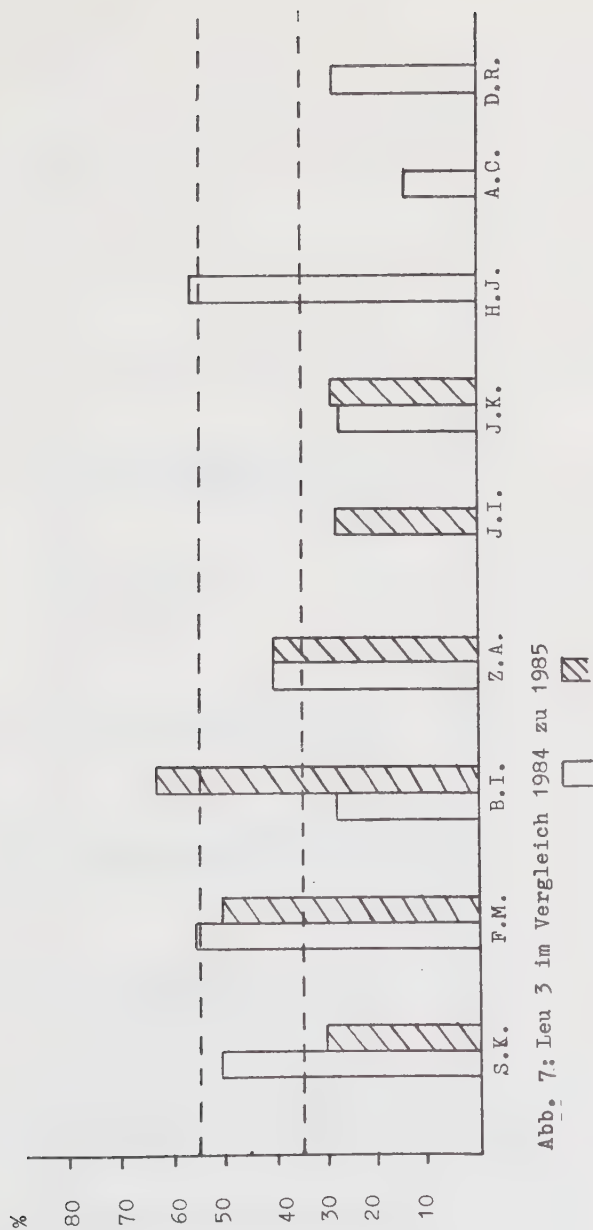


Abb. 7: Leu 3 im Vergleich 1984 zu 1985

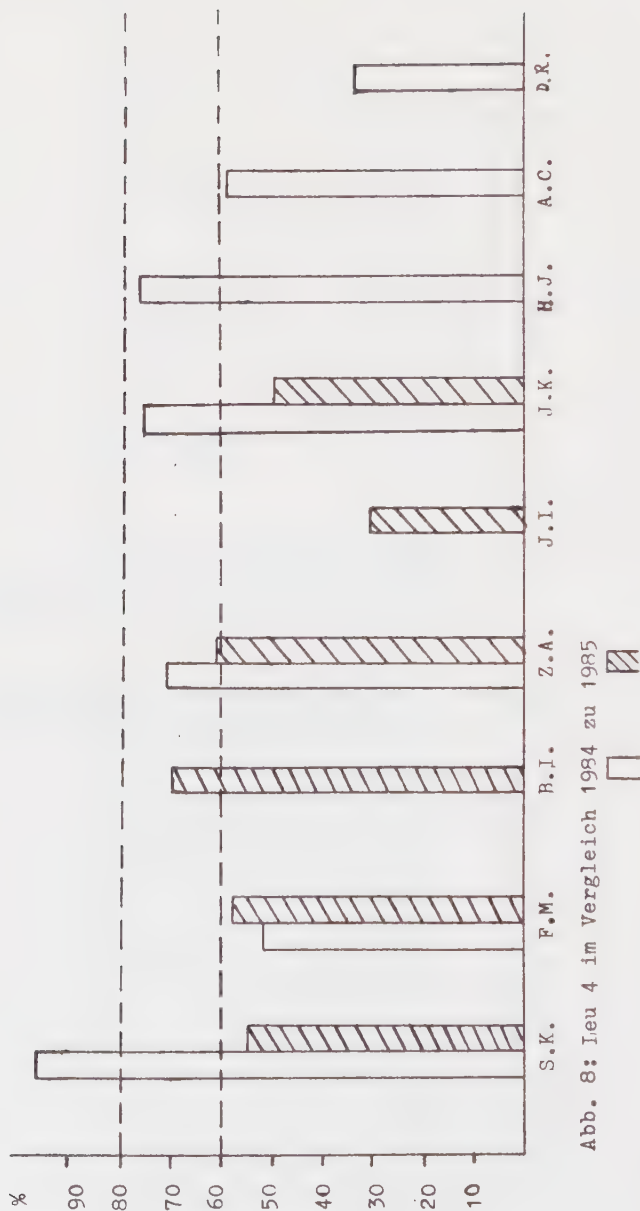


Abb. 8: Ieu 4 im Vergleich 1984 zu 1985

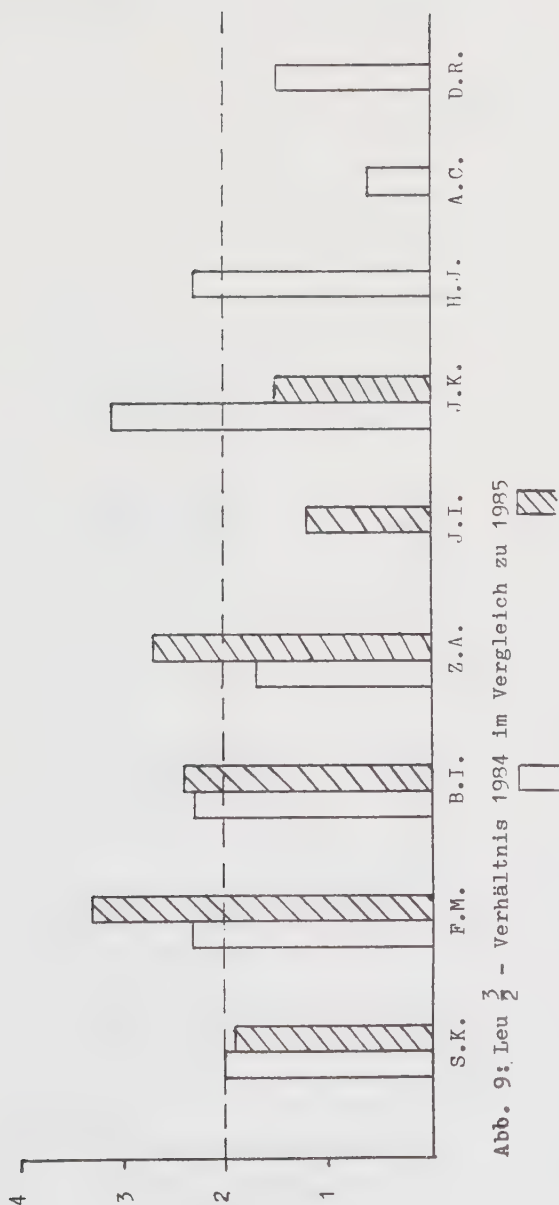


Abb. 9: Ieu $\frac{3}{2}$ - Verhältnis 1984 im Vergleich zu 1985

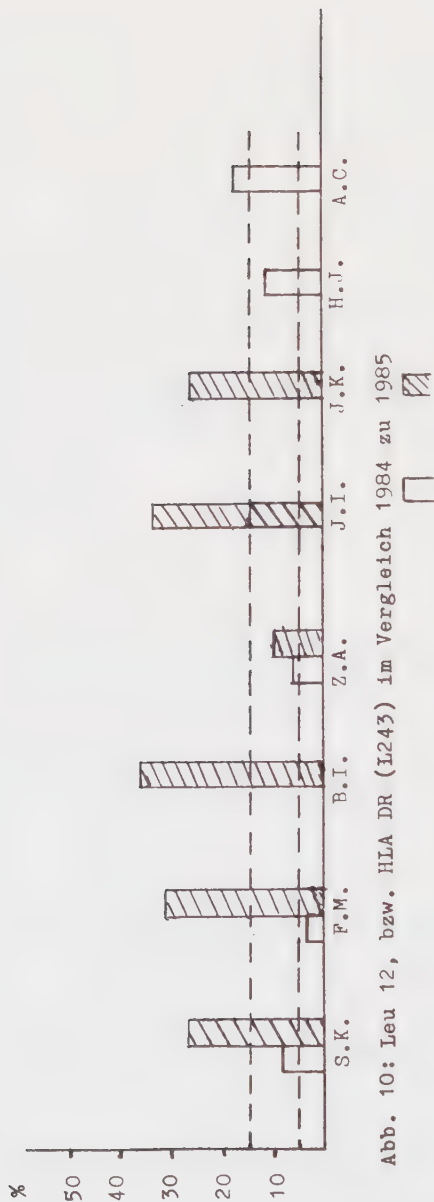


Abb. 10: Leu 12, bzw. HLA DR (L243) im Vergleich 1984 zu 1985

5.1 Ätiologie und Pathogenese des Typ I Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist mit einer Erkrankungshäufigkeit von 2 - 3 % in der bundesdeutschen Bevölkerung zu finden. Davon entfallen auf den sich vor allem in der Jugend manifestierenden insulinabhängigen Typ I (IDDM) ca. 10 %, 90 % entsprechen dem insulinunabhängigen Typ II Diabetes mellitus (NIDDM), der sich meist erst in höherem Alter ausprägt und mit steigendem Lebensstandard, Alters- und Gewichtszunahme eine zunehmende Inzidenz zeigt.

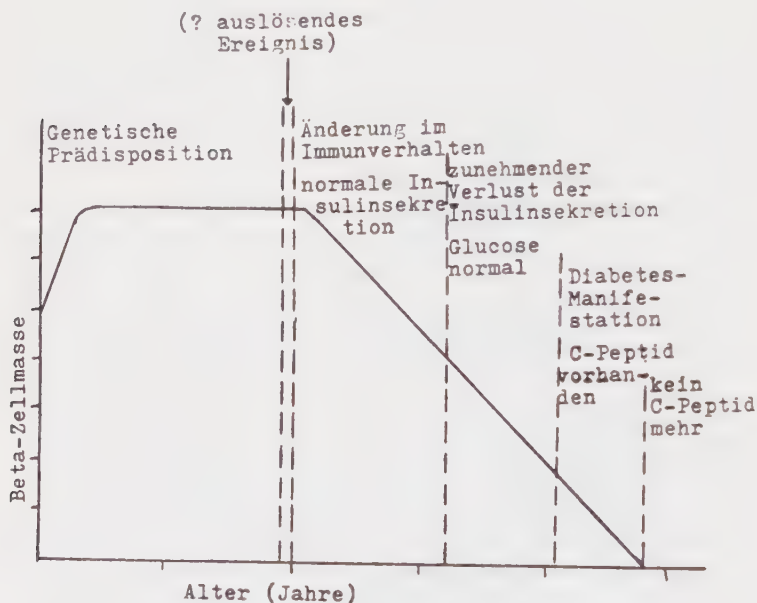
Nicht nur wegen der relativ hohen Prävalenz, sondern auch wegen der fatalen Spätschäden, die diese Krankheit hervorruft, ist die Erforschung der ursächlichen Pathogenese von großer Bedeutung (Lit. 40, 61).

Schon im Altertum war die "Zuckerkrankheit" bekannt. Neben familiärer Häufung, sind ein Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas und weltweit rassische Unterschiede zu beobachten (Lit. 15, 47, 61, 67). Um vergleichende Studien durchführen zu können, forderte Campbell als Grundvoraussetzung: Name des Landes, Beschreibung von Gebiet und Stadt, Population, Alters- und Geschlechtsverteilung, Untersuchungsgang und -methoden, diagnostische Kriterien, Ergebnisse und Zeitraum der Untersuchung (Lit. 13).

Die letztlich auslösende Ursache des IDDM ist nach wie vor unbekannt, man ist jedoch auf Grund intensiver Forschung nun zu der Überzeugung gelangt, daß eine lange prädiabetische Phase dem eigentlichen Krankheitsbild vorangeht.

Die Entwicklung des IDDM läßt sich in 6 Stadien einteilen: Voraussetzung ist die genetische Empfänglichkeit, als Zweites wird ein auslösender Faktor (Umwelteinflüsse, virale oder chemisch-toxische Noxen) diskutiert, worauf als Drittes Änderungen im Immunsystem erkennbar werden. Das Stadium 4 ist gekennzeichnet durch zunehmende Verminderung der

Insulinsekretion, worauf als 5. Schritt die Krankheit auftritt und zuletzt das absolute Fehlen von C-Peptid die irreversible Manifestation des IDDM anzeigt (Lit. 17, 18).



Stadieneinteilung der Entwicklung des Typ I Diabetes mellitus.
(übersetzt aus dem Engl. nach Prof. G. S. Eisenbarth, Triangle 23 (1984), S. 115)

5.2 Genetik

5.2.1 Familienstudien

Familiarität von Diabetes mellitus ist schon lange bekannt. 1933 wurde von Pincus und White die erste wissenschaftlich fundierte Familienstudie durch Befragung und Analysen von Verwandten I. Grades zu

Typ I Diabetikern durchgeführt, welche im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant höhere Erkrankungsrate bei Familienmitgliedern ergab (Lit. 72).

Ein Erbgang gemäß den Mendelschen Regeln wurde bis in die 60-er Jahre angenommen, aber auf Grund von Zwillingsstudien, wonach eineiige Zwillinge nur in 50 % selbst an Diabetes erkrankten, konnte eine rein genetisch-bedingte Entstehungsweise ausgeschlossen werden, die 100 % Konkordanz fordern würde (Lit. 25, 65, 70).

Mit Entdeckung des HLA-Systems und Diabetes-assoziierten Antigenen wurden Familienstudien objektivierbar, und Langzeit-Prospektivstudien erlaubten, immungenetische und Umweltfaktoren an gesunden und diabetischen Familienangehörigen zu vergleichen. Als Beispiel sei die Barts-Windsor-Prospektiv-Familienstudie angeführt, wo seit 1978 200 Familien kontinuierlich HLA-genotypisiert und auf Auto- und Inselzellantikörper (ICA) untersucht wurden (s. 5.2.2) (Lit. 71).

5.2.2 HLA-System

In den 60-er Jahren wurde im Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen bei Transplantationsversuchen das System der HLA-Merkmale entdeckt. Dieser Haupt-Histokompatibilitätskomplex ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert, eng benachbart mit den Loci für den 2. und 4. Komplementfaktor (C2, C4), den Properdinfaktor B (Bf) und weiteren Genorten für die Regulierung der Immunantwort (IR = immune response und IS = immune suppression) (Lit. 10).

Dabei handelt es sich um ein individuell unterschiedliches Antigenpotential auf Zelloberflächen, das in bestimmten Kombinationen überzufällig häufig mit bestimmten Krankheiten zu finden ist (Kopplungs-Ungleichgewicht).

Es lassen sich 5 verschiedene Loci nachweisen, wobei HLA A ,B und C auf allen kernhaltigen Zellen lokalisiert sind, HLA D und DR sich nur auf B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Endothel-, Langerhans- und Spermazellen nachweisen lassen (zur Bestimmungsmethodik s. 3.3.4). Jedem Locus sind eine Vielzahl von Allelen zugeordnet, die mit Ziffern bezeichnet werden.

Wahrscheinlich ist der HLA-Komplex als immungenetische Steuerungszentrale bei der Kontrolle von immunologischen Funktionen von Bedeutung, die die Resistenz, bzw. Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten beeinflussen können (Lit. 2, 3, 14, 34, 45). Im Zusammenhang mit dem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, Typ I, wurden in verschiedenen Familienstudien bestimmte Antigene und Antigen-Kombinationen gehäuft oder auch sehr selten beobachtet. So wurde HLA B8-DR3 schon seit längerer Zeit mit autoimmunen Erkrankungen, u. a. auch dem Typ Ib, der vermutlich autoimmunen Form des Diabetes mellitus, in Zusammenhang gebracht. HLA B7 findet sich dagegen signifikant seltener. Kombinationen, wie HLA A1-B8-Cw7-DR3 oder A2-B15(=Bw62)-Cw3-DR4 sind zweifellos mit dem Typ I Diabetes mellitus assoziiert. Die erste Sequenz wird der autoimmunen Form zugeordnet, während die zweite eher die genetisch bedingte Form darstellen soll (Lit. 3, 15, 23, 30, 45, 61).

In der initialen Immunantwort scheint das HLA DR-Antigen eine Schlüsselrolle zu spielen, indem es aktivierten T-Zellen fremdes Antigen anbietet. Auf Grund von Populationsstudien scheint sich die Vermutung einer engen Korrelation zwischen HLA D/DR-Antigenen und Diabetes mellitus, Typ I, zu bestätigen. Eventuell könnte HLA DR3/4 ein ungewöhnliches Hybrid-Molekül auf Lymphozyten oder B-Inselzellen bilden und dadurch Autoimmunreaktionen auslösen (Lit. 15, 46, 58, 71).

Besondere Erfahrungen konnten in diesem Zusammenhang aus der 1978 initiierten Barts-Windsor-Studie gewonnen

werden, in der ca. 200 Familien mit je einem Typ I diabetischen Kind und wenigstens einem nichtdiabetischen Geschwister unter 20 Jahren innerhalb eines 1500 km Areal in East Berkshire, England, alle 3 - 4 Monate untersucht wurden.

Dabei zeigte sich, daß besondere Assoziation zu HLA DR3 und DR4 zu bestehen scheint. Mehr als 95 % der Typ I Diabetiker tragen das Antigen DR3 und/oder DR4, wobei Heterozygotie bei Diabetikern in 30 bis 60 % gefunden wird, im Gegensatz zur "gesunden" Bevölkerung mit 1 bis 3 % (Lit. 68).

Beim nicht insulinabhängigen Typ II Diabetes konnte eine entsprechende Beziehung zum HLA-System nicht nachgewiesen werden. Dies unterstützt die Theorie der unterschiedlichen Pathogenese der beiden Diabetesformen (Lit. 16).

5.3 Tiermodelle

An verschiedenen Tiermodellen kann man die unterschiedliche Ätiogenese des Typ I Diabetes mellitus zeigen (Lit. 17, 18):

- Bei Mäusen läßt sich durch Viren (EMC) oder niedrige Streptozotocindosen Diabetes induzieren. Diese exogenen Noxen wirken Beta-Zell-cytotoxisch.

- Die BB-Ratte (Biobreeding-Wistar-Ratte) entwickelt in 60 % spontan innerhalb von 60 - 120 Tagen einen insulinpflichtigen Diabetes mit lymphozytärer Infiltration der Inselzellen, Beta-Zell-Zerstörung und Inselzellantikörpern und trägt somit alle Zeichen einer Autoimmunerkrankung. Das Auftreten ist MHC major-histocompatibility-complex $\hat{=}$ HLA beim Menschen) gekoppelt, und durch ein autosomal rezessiv-vererbtes Merkmal besteht Lymphopenie. Wahrscheinlich ist mindestens ein weiteres nicht-MHC-abhängiges Gen

beteiligt. Durch frühzeitige Immuntherapie kann man den Ausbruch der Erkrankung verhindern (Lit. 17).

- Ein vergleichbares Modell stellt die NOD- (non-obese-diabetic) Maus dar, die in 21 Tagen Insulitis und bei 80 % der weiblichen und 20 % der männlichen Mäuse insulinpflichtigen Diabetes entwickelt. Die T-Zell-induzierte Empfänglichkeit für die Erkrankung ist übertragbar und sowohl mit einem rezessiven MHC-Gen, als auch mit mindestens einem weiteren nicht-MHC-Gen gekoppelt.

5.4 Exogene Noxen

Jahreszeitliche Häufungen und das vermehrte Auftreten von IDDM nach viralen Infektionen lassen äußere Einflüsse als weitere pathogene Mechanismen vermuten.

Schon Anfang des Jahrhunderts wurden lymphozytäre Infiltrate in den Langerhansschen Inseln beobachtet; v. Meyenburg prägte 1940 den Begriff "Insulitis" (Lit. 41), und Gepts konnte sie 1965 bei 70 % von verstorbenen jugendlichen Diabetikern mit kurzer Diabetesdauer nachweisen (Lit. 20). In der Folge kommt es zu Fibrose und Inselzellatrophie (Lit. 21).

Vor allem nach Infektionen mit Mumps-, aber auch Röteln-, Coxsackie B- oder Masernviren ist dieses Phänomen zu beobachten (Lit. 27, 36, 60). In Tierexperimenten ist es möglich, durch Coxsackie B- und EMC-Viren eine Insulitis und Diabetes bei Mäusen zu induzieren (s. 5.3), was die Virusätiologie wahrscheinlich macht. Beim Menschen muß jedoch eine besondere Empfänglichkeit vorhanden sein (evtl. HLA B8, DR3 assoziiert), um das endokrine Pankreas derart schädigen zu können (Lit. 48, 69).

Ob chemische Noxen auf das menschliche Pankreas pathogen wirken, ist noch weitgehend unbekannt.

Jedoch könnten die genannten Umweltfaktoren eine Art Trigger für eine Änderung im Autoimmunverhalten des Individuums darstellen, welche bei vorhandener genetischer Prädisposition die humorale und zelluläre Immunabwehr schwächen (Lit. 18).

5.5 Immunsystem

Die Beziehung von IDDM zu anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Hyper- und Hypothyreose, Perniciosa und Nebennierenaffektionen mit organspezifischen Antikörpern legte die Vermutung nahe, daß auch dem Typ I Diabetes mellitus eine Autoimmunogenese zu Grunde liegen könnte (Lit. 61, 68).

5.5.1 Humorale Immunphänomene

1974 gelang es Bottazzo, cytoplasmatische Autoantikörper (ICA) gegen Inselzellen fluoreszenzmikroskopisch nachzuweisen. Dabei handelt es sich um humorale Antikörper der IgG-Klasse, gerichtet gegen A-, B- und D-Zellen des Pankreas (Lit. 5). In Querschnittuntersuchungen ließen sich bei 50 - 80 % von frisch manifesten Typ I Diabetikern ICA nachweisen, die aber mit zunehmender Diabetesdauer abnahmen und nach 5 Jahren nur noch bei ca. 10 % zu finden waren (Lit. 9, 32). ICA könnten somit eine Art Marker darstellen, die einem Diabetes mellitus vorangehen, ohne aber selbst der Auslöser der Beta-Zell-Zerstörung zu sein (Lit. 18, 33).

In der Barts-Windsor-Studie wurden bei allen 6 Angehörigen I. Grades von Typ I - Diabetikern, die innerhalb von 3 Jahren IDDM entwickelten, Inselzellantikörper (5 davon komplement-fixierend)

gefunden (Lit. 6). In anderen Studien tritt jedoch auch bei ICA-negativen Familienangehörigen Diabetes auf (Lit. 64). Dagegen ist eine positive Korrelation zwischen HLA DR3, ICA und IDDM beschrieben, so daß eine genetisch gesteuerte Bereitschaft zur Entwicklung einer Autoaggression gegen körpereigenes Gewebe bei Einwirken unbekannter Noxen wahrscheinlich erscheint (Lit. 22).

5.5.2 Zelluläre Immunphänomene

Nerup et al. begannen 1970 mit in vitro-Studien zu T-Zellen bei IDDM (Lit. 44). Später fand auch MacCuish Anzeichen einer zellulären Immunität gegen endokrine Zellen des Pankreas (Lit. 39). Durch Verwendung von Antigenhomogenaten aus verschiedenen Organen verschiedener Spezies konnte mittels Leukozytenmigrationstests nachgewiesen werden, daß die beobachteten Immunitätszeichen organspezifisch auftraten. 1976 zeigten Huang und MacLaren, daß Lymphozyten von diabetischen Patienten zytotoxisch mit Beta-Zellen reagierten (Lit. 29).

Mit monoklonalen Antikörpern ist es heute möglich, B- und T-Lymphozyten, sowie Untergruppen, zu bestimmen. 2 Subklassen von T-Lymphozyten sind von Bedeutung: Die eine Immunreaktion einleitenden Helfer- und die für die Regulation der Immuntoleranz verantwortlichen Suppressorzellen.

Letztendlich ist aber der Zusammenhang des zellulären Immunverhaltens mit IDDM noch nicht geklärt. Buschard et al. beschrieben eine Erhöhung des Helfer-/Suppressor-Quotienten auf Grund erhöhter Anzahl der Helferzellen (Lit.12), Herold dagegen eine signifikante Verminderung der Helferzellen (Lit. 28). Suppressorzellen fanden Ilonen et al. relativ vermehrt (Lit. 31), Pozzilli dagegen vermindert (Lit. 52). Eisenbarth berichtet von einer erhöhten Anzahl zirkulierender T-Zellen bei Diabetikern, die sowohl in

vitro und vivo unterschiedliche Zell-Oberflächenmoleküle ausbilden, wenn sie aktiviert werden: Rezeptoren für Insulin-, Transferrin-, T-cell-growth-factor Interleukin 2 und das HLA DR Antigen (=Ia-Antigen = Immune response associated antigen) (Lit. 18).

Sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen geht diese Erhöhung der Ia-positiven Zellen dem Typ I Diabetes voran und gilt als Marker für ein gestörtes Immunsystem (Lit. 73). Auch bei anderen HLA DR3 assoziierten Autoimmunerkrankungen findet sich dieses Phänomen. In einer Prospektivstudie konnte Pozzilli bei 22 von 58 Familienangehörigen I. Grades von Typ I Diabetikern vor allem bei HLA DR3-positiven Probanden aktivierte T-Zellen nachweisen (Lit. 53).

5.6 Eigene Ergebnisse

5.6.1 Anamnese-Erhebung

Da der Diabetes-Entstehung (wie unter 5. 1 - 5. 5 dargestellt) verschiedenste Ursachen zu Grunde liegen, wurden auch in der vorliegenden Studie unterschiedlichste Parameter untersucht.

Das Anamnese-Schema (s. Anhang 8.2) orientierte sich an dem häufig beobachteten Phänomen, daß Diabetes mellitus öfter nach viralen Erkrankungen, vor allem Mumps, Cocksackie B, Masern (Lit. 19, 25, 26, 38) auftritt (Viren als Insulitis induzierende Faktoren der B-Zell-Schädigung) oder aber auch gehäuft mit anderen autoimmunbedingten Erkrankungen einhergeht (Lit. 35).

Im Hinblick auf die mögliche Autoimmunogenese, sollte am Anfang durch rein anamnestische Angaben im Screening ein Bild über den momentanen, subjektiv-empfundene Gesundheitszustand der Untersuchten erbracht werden. Hinweise auf erhöhte Infektanfälligkeit, allergische

Diathese, andere Autoimmunerkrankungen oder gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus innerhalb der Familie könnten eine Deutung auf Dysregulationen im Immunsystem zulassen.

Allerdings muß bei der Erhebung dieser anamnestischen Angaben immer mitberücksichtigt werden, daß sie der subjektiven Beobachtung jedes Einzelnen unterliegen und die individuelle Toleranzschwelle große Variabilität zeigt.

Interessant erscheinen die Angaben zur familiären diabetischen Vorbelastung. Bei Verwandten I. Grades war ein weiterer Typ I Diabetiker in 10 Familien (ca. 7 %) zu finden. Betroffene waren v. a. Geschwister der Patienten, entsprechend gleicher F-Generation (F 2). Typ II Diabetes gab es nur in knapp 3 % bei den Eltern (F 1), was der Erkrankungshäufigkeit in der BRD entspricht (Lit. 40, 61). Dagegen fand sich bei Verwandten II. Grades bei 46 % der Familien eine Typ II-Anamnese, Typ I Diabetes mellitus wurde nur in 9 % der Familien angegeben. Betroffene des Typ II waren vor allem die Großeltern der Patienten (entsprechend F 0) (Tab. 6). Die Kombination Typ I Diabetes in der F 2 Generation (I. Grad) + Typ II im II. Verwandtschaftsgrad (F 0) trat in 5 der oben genannten 10 Fälle auf.

Entgegen anderen in der Literatur vertretenen Annahmen (Lit. 40), könnte dies für einen Zusammenhang zwischen Typ I und Typ II Diabetes mellitus sprechen. Es könnte einerseits die Veranlagung von Typ II in der F 0-Generation und andererseits weitere Faktoren, wie genetisch bedingte Merkmale (evtl. HLA DR4), Umweltfaktoren, etc., in der F 2-Generation zur Manifestation des Typ I Diabetes mellitus führen. Leider liegen ähnliche Untersuchungen bisher nicht vor, so daß kein Vergleich möglich ist.

5.6.2 ICA

Das Ergebnis korreliert mit den von Irvine 1977 (Lit. 32) beschriebenen Beobachtungen, wonach bei ca. 3 % der Familienangehörigen von juvenilen Diabetikern ICA der Klasse IgG gefunden wurden, aber nur bei 0.5 % der Kontrollpersonen. In unserem Kollektiv konnten ICA in ca. 2,5 % nachgewiesen werden (10 von 406), in keinem Fall bei den Kontrollpersonen.

5.6.3 Anamnese-Erhebung innerhalb der ICA-positiven Familien

Kinderkrankheiten wie Mumps, Masern, Röteln und Windpocken hatten zwar die meisten Probanden durchgemacht, doch lagen diese Jahre bis Jahrzehnte zurück, womit sich viral-induzierte Abwehrschwäche zum Erhebungszeitpunkt ausschließen ließ.

Beim Vater der Fam. A. konnte auf Grund erhöhten Blutzuckerwertes und des anschließenden i.v.GTT ein Diabetes diagnostiziert werden. Bei ihm lag eine Mumps-Erkrankung 6 Jahre zurück; es bleibt jedoch nur Spekulation, ob innerhalb dieses Zeitraums ICA aufgetreten und wieder verschwunden waren.

In 4 der 8 Familien fand sich eine Vorbelastung bei Verwandten II. Grades hinsichtlich des nicht insulinpflichtigen Typ II Diabetes. Der Anteil lag mit 50 % etwas über dem im Screening erhobenen Befund, läßt aber keine Deutung zu, ob ein Zusammenhang zwischen Typ II und Inselzellantikörpern bestehen könnte.

Eine besondere Stellung innerhalb der untersuchten Familien schien die Fam. J. einzunehmen. Hier waren 2 Familienmitglieder insulinpflichtige Diabetiker (weiblich, 19 Jahre, Diabetesmanifestation mit 5 Jahren und männlich, 23 Jahre, Diabetesmanifestation mit 14 Jahren), und bei 2 weiblichen Probanden (Mutter und Tochter) wurden ICA gefunden. Innerhalb dieser Familie schien die Mutter eine gewisse Prädisposition für autoimmune Auffälligkeiten aufzuweisen. Sie hatte

sowohl ICA, ANA und anamnestisch auch Schilddrüsen-antikörper. Die ICA-positive Tochter stand unter Schilddrüsenhormon- und antirheumatischer Therapie (siehe auch Abschnitt 4.3.2). Auch die anderen Geschwister gaben an, vermehrt an Infekten zu erkranken, in einem Fall bestand eine abgelaufene TBC, Mumps konnte nur bei einem sonst "gesunden" Bruder erfragt werden, der u.a. auch rheumatoide Beschwerden angab. Eine diabetische familiäre Vorbelastung bestand jedoch nur von Seiten des Vaters, dessen Mutter an Typ II Diabetes erkrankt war, wobei er selbst aber eine völlig unauffällige Anamnese zeigte.

Die von Bottazzo gemachten Beobachtungen, wo ICA in Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen gesehen wurden, scheinen auf diese Familie zuzutreffen, und die Diabetiker könnten dem Diabetes Typ Ib zugeordnet werden (Lit. 6, 7).

5.6.4 HLA-System

Die unter 5. 2. 2 beschriebenen Antigen-Kombinationen fanden sich in voller Ausprägung bei 3 von 8 Diabetikern, bei 1 von 9 ICA-positiven und 4 von 15 "gesunden" Probanden. Das Ergebnis bestätigte zwar, daß diese Antigen-Kombinationen in Familien mit Diabetes-Erkrankung gehäuft vorkommt, zeigte aber, daß zwischen ICA-positiven und -negativen Personen keine signifikanten Unterschiede zu finden waren.

Die "high risk" - Antigene HLA DR3 und/oder 4 traten erwartungsgemäß bei allen Diabetikern auf (Lit. 3, 18, 61). Bei den "Gesunden" waren sie in 80 % und bei den ICA-Trägern in 77,8 % zu finden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen - laut Literatur etwa 50 % (Lit. 3, 61) - lagen in diesem Kollektiv die HLA DR3 und/oder 4 - Antigen-Anteile also über den Erwartungen. Insbesondere fiel auf, daß HLA DR4 allein bei den Diabetikern mit 62,5 % deutlich über der Verteilung der

bei den ICA-positiven und ICA-negativen nicht-diabetischen Familienmitgliedern (je 30 %) lag, eine Beobachtung, die auch neuere Untersuchungen zu bestätigen scheinen (Lit. 69,71).

Es ist der Überlegung wert, ob dieses genetische Merkmal zusammen mit anderen prädisponierenden Faktoren (evtl. Typ II - Vorbelastung bei Verwandten II. Grades) letztlich zur Manifestation des insulinabhängigen Diabetes mellitus geführt hat.

5.6.5 Zelluläre Immunität

ICA sind wohl als Marker einer Dysregulation im Immunsystem zu sehen, aber im Hinblick auf die Beta-Zell-Schädigung ist das zellständige Immunsystem von größerer Bedeutung (s. 5. 2). Daher ist der Vergleich der Beziehung von ICA/ Lymphozytenverteilung sinnvoll, vor allem, seit mit monoklonalen Antikörpern die Lymphozytentypisierung in größerem Maße möglich ist.

Abb. 5 zeigt, daß sich bei allen Gruppen ("gesunden", ICA-positiven und diabetischen Probanden) sowohl Gesamt-T- (Leu 4), als auch Helfer- und Suppressor-Zellen und B-Lymphozyten im Normbereich bewegten.

Die Einzelbetrachtung der ICA-positiven Personen ließ aber Unterschiede erkennen (Tab. 7): Der Gesamt-T-Zell-Anteil lag bei S.K. (Vater) deutlich über, bei A.C. und D.R. (2 Brüder) und F.M. (Mutter) unter der Normalverteilung (Abb. 8). Trotzdem waren bei S.K. Leu 3 und Leu 2 im Normbereich, woraus sich ein normaler 3/2 Quotient berechnet (Abb. 6, 7, 9). Auch die B-Zellen (Leu 12 gesamt) sind dadurch normal verteilt.

Anders bei F.M.: Sie lag mit Leu 2 und 3 im Normbereich, jedoch lagen die T-Zellen (gesamt) und B-Zellen unter dem erwarteten Wert.

Bei A.C. und D.R. waren die T-Zellen und Helfer-Zellen erniedrigt, bei erhöhtem B-Zell-Anteil d. h. die induzierenden "helpers" wurden schon vermindert

gebildet, während die Immunglobulinproduzierende B-Zell-Reihe noch erhöhte Aktivität zeigten, was das Auftreten der ICA erklären könnte. Wegen der interessanten Lymphozytenverteilung ist es bedauerlich, daß beide nach einem Jahr nicht mehr untersucht werden konnten, da hiermit eine Tendenz zu weiterer Schwächung der Abwehrlage entkräftet oder bestätigt werden könnte.

Nach 1 Jahr war bei S.K. ein T-Lymphozyten-Abfall zu sehen, vor allem die Leu 3 waren erniedrigt, der Leu 3/2 Quotient sank und, ähnlich wie bei A.C. vor 1 Jahr, waren nun die Makrophagen und aktivierten Zellen erhöht. Auch J.I. und J.K. zeigten dieses Phänomen. Dagegen war Leu 3/2 bei B.I. und Z.A. (2 Mütter) im Zunehmen begriffen und die aktivierten Zellen lagen ebenfalls weit über der Norm.

J.I. und J.K., die Probandinnen der Fam. J., welche schon in 6. 2. auf Grund ihrer Anamnesen eine besondere Stellung einnahmen, könnten den Verdacht einer bestehenden Diathese zu Diabetes Typ Ib im zellulären Immunverhalten bestätigen (T-Lymphozyten und Helferzellen erniedrigt, HLA DR erhöht), doch waren beide nach einem Jahr ICA-negativ.

5.6.6. HLA DR3 und/oder 4 und zelluläres Immunsystem

Aufgrund vieler Untersuchungen auf dem Gebiet der Immungenetik scheint sich immer mehr zu bestätigen, daß zwischen dem Haupt-Histokompatibilitäts-System (MHC), bzw. HLA-System des Menschen und seiner Immunreaktion auf endo- und/oder exogene Noxen enge Beziehungen bestehen.

Die zur Klasse II gehörigen HLA DR-Antigene vermitteln die genetische Restriktion bei der T-Zell-Makrophagen Interaktion und sollen zur Induktion von T-Helfer-Zellen beitragen (Lit. 10). Daher schien es interessant, die Beziehung zwischen diesem Genotyp und

der Lymphozyten-Ausprägung zu untersuchen.

In dieser Studie bestand jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen HLA DR3 und/oder 4 - Verteilung und auffälliger Lymphozytensubklassifikation.

Bei den beiden HLA DR3/4 Trägerinnen B.I. und Z.A. hätte man eine abnorme Lymphozytenverteilung erwarten können. Z.A. lag jedoch nach Ablauf eines Jahres mit allen Lymphozytensubtypen im Normbereich.; dagegen fiel bei B.I. auf, daß die Leu 3 (Helferzellen) enorm anstiegen und auch der Anteil an aktivierten Zellen eine ansteigende Tendenz zeigte.

Die HLA DR3 homozygoten Träger S.K. und F.M. zeigten gegensätzliche T-Zell-Gesamt-Befunde, wobei aber bei S.K. nach einem Jahr die Leu 4 (T-gesamt) und Leu 3 (Helfer T) stark abnahmen. Bei beiden aber waren die Leu 12 (bzw. HLA DR nach einem Jahr) innerhalb des Untersuchungszeitraums über die Norm angestiegen.

Die HLA DR4 Träger H.J., D.R. und J.I. unterschieden sich ebenfalls. H.J. zeigte normale Lymphozyten-Verteilung. Bei D.R. lagen nur die Ergebnisse für T-Lymphozyten vor: dabei waren Leu 4 und Leu 3 vermindert. Ebenfalls zeigte J.I. erniedrigten Gesamt-T- und Helfer-Zell-Anteil bei erhöhten aktivierten Zellen. Dabei war sie aber zusätzlich Trägerin von HLA DR2, ein Genotyp, der lange als schützender Faktor angesehen wurde (Lit. 61, 68). Ihre Tochter J.K. war ebenfalls HLA DR2 - positiv (homozygot) und zeigte die schon unter 5.6.5 angeführte auffällige Leu 4-, Leu 3- und HLA DR - Verteilung.

Ebenso widersprach A.C., der weder DR3 noch DR4 Träger ist, den Erwartungen, da er mit erniedrigtem Leu 3 und erhöhtem Leu 12 - Anteil und einem Leu 3/2 Quotienten von 0,6 Dysregulationen im Immunsystem aufzuweisen schien.

Zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA) können der klinischen Manifestation des Typ I Diabetes mellitus lange Zeit vorausgehen.

In der vorliegenden Arbeit wurden aus 150 Familien mit an Typ I Diabetes mellitus erkrankten Personen 417 Verwandte I. Grades auf ICA untersucht (indirekte Immunfluoreszenz an tiefgefrorenen Schnitten von humanem Pankreas der Blutgruppe 0). Zusätzlich wurden anamnestische Daten erhoben und der Blutzucker bestimmt.

An 9 ICA-positiven und 15 ICA-negativen, nichtdiabetischen und 8 diabetischen Familienmitgliedern erfolgte eine ICA-Kontrolle, HLA-Typisierung und eine Lymphozytentypisierung mit monoklonalen Antikörpern und indirekter Immunfluoreszenz. Nach einem Jahr wurden diese Untersuchungen an 6 ICA-positiven Probanden wiederholt. Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 25 gesunden, nichtdiabetischen Personen.

10 Personen (6 weiblich, 4 männlich) waren ICA-positiv, entsprechend 2,4 % des Gesamtkollektivs, jedoch keine der Kontrollpersonen. Die Titerhöhe lag zwischen 1:1 und 1:4. In einer Familie waren 2 weibliche Probanden ICA-Träger. Bei der ICA-Kontrolle lagen alle, außer einem Probanden mindestens eine Stufe niedriger. Die Kontrolluntersuchung nach einem Jahr erbrachte 4 positive und 2 negative ICA-Ergebnisse.

Die Anamneseerhebung innerhalb des Familien-Screenings ergab, daß bei Verwandten I. Grades in ca. 7 % der Familien ein weiterer Fall von Typ I Diabetes mellitus vorlag, Typ II fand sich in 3 %. Bei Verwandten II. Grades lag eine Vorbelastung für Typ I in 9 % der Familien vor, eine Typ II - Anamnese konnte in 46 % der Familien erhoben werden. Die Kombination von Typ I im I. und Typ II im II. Verwandtschaftsgrad fand sich in 3,6 %.

Innerhalb der ICA - Familien war in 1 Familie (12,5 %) eine weitere Typ I Diabetes-Erkrankung zu finden, jedoch kein Typ II im I. Verwandtschaftsgrad. Dagegen lag bei Verwandten II. Grades die Vorbelastung

für Typ II Diabetes bei 50 %, eine Typ I - Anamnese lag hier in keiner Familie vor.

Bei der Untersuchung der HLA-Antigene in den ICA-positiven Familien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ICA-positiven und -negativen Personen gefunden werden. HLA DR3 und/oder 4 wurde bei allen Diabetikern nachgewiesen, HLA DR4 in 62,5 % im Vergleich zu ICA-positiven und -negativen Probanden mit je 33,3 %. Dies legt die Vermutung nahe, daß bei vorhandener Typ II - Vorbelastung im II. Verwandtschaftsgrad zusammen mit Erbfaktoren (HLA DR4) die F 2 - Generation zum Typ I Diabetes mellitus prädisponieren könnte.

Die Betrachtung der einzelnen Lymphozytensubgruppen ließ keine eindeutige Tendenz erkennen. Lymphozytenverschiebungen finden sich sowohl bei Gesunden, ICA-Trägern und Diabetikern, wobei aber in jeder Gruppe die Mittelwerte innerhalb des Normbereichs lagen.

Der Vergleich der Ein-Jahresergebnisse bei den ICA-Trägern zeigte, daß bei fast allen Probanden die Gesamt-T-Zellpopulation unter den Normbereich sank, die T-Helfer-Zellen bei 3 Personen vermindert waren, wobei aber 2 Probandinnen zu diesem Zeitpunkt eindeutig ICA-negativ waren. Auch der Helfer/Suppressor-Quotient war bei beiden vermindert. Die aktivierten T-Zellen waren bei allen Probanden angestiegen.

Insgesamt zeigt diese Longitudinalstudie, daß bei vorhandener Prädisposition (eventuell Typ II Diabetes bei Verwandten II. Grades, HLA DR - Konstellation) auch ohne Vorhandensein eines manifesten Diabetes mellitus häufiger Autoimmunphänomene zu finden sind als in einer Kontrollgruppe. Eine eindeutige Interpretation ist zum gegebenen Zeitpunkt noch nicht möglich. Eventuell befinden sich die Probanden in unterschiedlichen Vorstadien einer sich anbahnenden diabetischen Stoffwechselstörung. Von einer noch längeren Verlaufsbeobachtung der hier charakterisierten ICA-positiven Individuen sollten diesbezüglich weitere Aufschlüsse zu erwarten sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Asplund K.: Diabetes, mumps and HLA antigens.
Lancet (1981) 2: 807
- 2) Bertrams J., Rittner Ch.: Der HLA-Komplex:
Immungenetische Steuerzentrale des
Menschen. Dtsch. med. Wschr. (1981) 106: 952-985
- 3) Bertrams J.: Zur Pathogenese und Immuntherapie
des insulinbedürftigen (Typ I) Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. (1983) 61: 255-263
- 4) Bøjum A.: Separation of leukocytes from
blood and bone marrow.
Scand. J. Clin. Invest. Suppl. 97, Ad. Vol.
(1968) 21: 51-76
- 5) Bottazzo, G. F., Florin-Christensen, A., Doniach, D.:
Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with
autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet (1974)
2: 1279-82
- 6) Bottazzo G. F., Dean B. M., Gorsuch A. N., Cudworth A. G.,
Doniach D.: Complement-fixing islet-cell antibodies
in type-I diabetes: possible monitors of active beta-cell
damage. Lancet (1980) 1: 668-672
- 7) Bottazzo G.F., Pujol-Borrell R., Doniach D.:
Clin. Immunol. Allerg. (1981) 1: 134
- 8) Botazzo GF, Pozzilli P., Mirakian R., Dean B.M.,
Doniach D., in: Andreani D., Di Mario U.,
Federlin K.F., Heding L.G. (eds.): Immunology in
Diabetes. Kinepton Medical Publications, London,
Edinburgh (1984): pp 95-104

- 9) Bruining G., Molenaar J.J., Tuk C.W., Lindeman J.
Bruining H.A., Maerner B.: Clinical
time-course and characteristics of islet cell
cytoplasmic antibodies in childhood diabetes.
Diabetologia (1984) 26: 24-29
- 10) Burger R.: Genetische Aspekte der Immunabwehr.
Die gelben Hefte (1986) 1: 1-10
- 11) Burmester G. R., Kalden J. R.: Die immunologisch
gesteuerte zelluläre Infektabwehr. *Lab. Med.* (1983)
7: 225-230
- 12) Buschard, Röpke C., Madsbad S., Mehlsen J.,
Ruygaard J.: Lymphocyte subsets in patients
with newly diagnosed type I diabetes:
A prospective study. *Diabetes* (1983) 25: 247
- 13) Campbell G.D.: The distribution of diabetes mellitus:
Frequency in Africa, Asia, Australia and the Pacific Islands.
In: Pfeiffer E. F. (Hrsg.): *Handbuch des Diabetes mellitus*,
Bd. II. Lehmanns, München (1971): 365 ff.
- 14) Chern M. M., Anderson K. E., Barbosa J.:
Empirical risk for insulin-dependent diabetes (IDD)
in sibs. Further definition of genetic heterogeneity.
Diabetes (1982) 31: 1115-1118
- 15) Cudworth A. G., Wolf E.: Genetics of Type I Diabetes
(1982): 280
- 16) Diabetes mellitus, Report of a WHO Study Group.
Technical Report Series, Geneva (1985): 727
- 17) Eisenbarth G. S.: Autoimmune beta cell insufficiency -
Diabetes mellitus type I. Triangle (1984) 23:
111-124

- 18) Eisenbarth G.S.: Type I diabetes mellitus, a chronic autoimmune disease. New Engl. J. Med. (1986): 1360-1368
- 19) Gamble D. R., Kinsley M. L., Fitzgerald M. G., Bolton R., Taylor K. W.: Viral antibodies in diabetes mellitus. British Med. J. (1969) 3: 628
- 20) Gepts W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes (1965) 14: 619
- 21) Gepts W.: Die Schädigung der Langerhansschen Inseln. Dtsch. med. J. (1972) 23: 579
- 22) Gleichmann H., Zörcher B., Greulich B., Gries F.A., Heinrichs H.R., Bertrams J., Kolb H.: Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. Diabetologia (1984) 27: 90-92
- 23) Gorsuch A.N., Spencer K.M., Lister J., Wolf E., Bottazzo G.M., Cudworth A.G.: Can future type I diabetes be predicted? A study in families of affected children. Diabetes (1982) 31: 862-8662
- 25) Harris H. F.: A case of diabetes mellitus quickly following mumps. Boston Med. Surg. J. CXL (1899): 465
- 26) Hazra K. K., Singh R., Wahal P. K., Lahiri V. I., Gupta M. K., Jain N. K., Elhence B. R.: Cocksackie antibodies in young asian diabetics. Lancet (1980) 1: 877
- 27) Helmke K., Otten A., Willems W.: Islet cell antibodies in children with mumps-infection. Lancet (1980) 2: 211-212

- 28) Herold K.C., Huen A., Gould L., Traisman H.,
Rubenstein A.H.: Alterations in lymphocyte
subpopulations in type I diabetes mellitus:
exploration of possible autoimmune mechanisms and
relationships to autoimmune phenomena.
Diabetologia (1984) 27: 102
- 29) Huang S.-W., MacLaren N.K.: Insulin-dependent
diabetes: a disease of autoaggression. Science
(1976) 192: 64
- 30) Ilonen J., Herva E., Tiilikainen A., Akerblom H.K.,
Mustonen A., Koivukangas T., Konvalainen K.:
HLA genetics of insulin-dependent juvenile-onset
diabetes mellitus in northern Finland. Tissue Antigens
(1980) 15(4): 381-388
- 31) Ilonen J., Surcel H.M., Mustonen A., Käär M.L.,
Akerblom H.K.: Lymphocyte subpopulations at
the onset of type I diabetes. Diabetologia
(1984) 27: 106
- 32) Irvine W. J., McCallum C. J., Gray R. S.:
Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus
correlated with the duration and type of diabetes,
co-existent autoimmune disease and HLA-type.
Diabetes (1977) 26: 138 - 147
- 33) Irvine W. J., Gray R. S., Steel J. M.: Islet cell antibody
as a marker for early stage type I diabetes mellitus.
In: Irvine W. J. (Hrsg.): Immunology of diabetes. Teviot
Scientific Publications, Edinburgh (1980): 117-154
- 34) Johannsen R., Teuter C. (Hrsg.): HLA-System. Behring Diagnostika,
Behring Institut, Frankfurt am Main (1982)
- 35) Khardori R.: Immunologic abnormalities and type I diabetes.
Diabetes Care (1984) 7: 304

- 36) Kolb H., Gries F.A.: Viruserkrankungen,
Autoimmunität und Insulinmangeldiabetes.
Dtsch. Ärztebl. (1982) 79: 18-39

- 37) Lernmark A., Freedman Z., Hofmann C., Rubenstein
A.H., Steiner D.F., Jackson R.L., Winter R.J.,
Traisman H.S.: Islet cell-surface antibodies
in juvenile diabetes mellitus. New Engl. J. Med.
(1978) 299: 375-380

- 38) Lernmark A., Hägglof B., Freedman Z., Irvine J.,
Ludvigsson J., Holmgren G.: A prospective analysis
of antibodies reacting with pancreatic islet cells
in insulin dependent diabetic children.
Diabetologia (1981) 20:471-474

- 39) MacCuish A.C., Jordan J., Campbell C.J., Duncan L.J.P.,
Irvine W.J.: Cell mediated immunity to human
pancreas in diabetes mellitus. Diabetes (1974) 23: 693

- 40) Mehnert H.: In: Mehnert (Hrsg.), Stoffwechselkrankheiten.
Thieme, Stuttgart (1985): 113-245

- 41) von Meyenburg H.: Über Insulitis bei Diabetes.
Schweiz. med. Wschr. (1940) 70: 554

- 42) Mirakian R., Cudworth A. G., Bottazzo G. F.,
Richardson C. A., Doniach D.: Autoimmunity to anterior
pituitary cells and the pathogenesis of insulin-
dependent diabetes mellitus. Lancet (1982) 1:
755-759

- 43) Mustonen A., Ilonen J., Tiilikainen A., Kataja M.,
Akerblom H. K.: An analysis of epidemiological data in
HLA-typed diabetic children. Diabetologia (1985) 28:
397-400

- 44) Nerup J., Ortred Andersen O., Bendixen G.,
Egeberg J., Gunnarsson R., Kromann H., Poulsen J.E.:
Cell mediated immunity in diabetes mellitus. Proc.
Roy. Soc. Med. (1974) 67: 506
- 45) Nerup J.: HLA-Studies in diabetes mellitus: A review.
Adv. Metab. Disord. (1978) 9: 263-277
- 46) Nerup J., Christy M., Patz P., Ryder L. P., Svejgaard A..
In: Andreani D., DiMario U., Federlin K. F.,
Heding L. G. (eds.): Immunology in diabetes.
Kimpton Publishing, London (1984)
- 47) Omar M.A.K., Hammond M.G., Asmal A.C.: HLA - A,
B, C and DR antigens in young South African
blacks with type I (insulin-dependent)
diabetes mellitus. Diabetologia (1984) 26:
20-23
- 48) Otten A., Stief T. Helmke K., Mueller-Eckhardt G.,
Willems W.R.: Monatsschr. Kinderheilkunde
(1984) 132: 708
- 49) Palmer J.P., Asplin C.M., Raghu P.K., Clemons P.,
Lyon K., Tatpati O., McNight B., Paquette T.:
Anti-, insulin antibodies in insulin dependent
diabetics before insulin treatment - a new
marker for autoimmune B cell damage?
Diabetes Suppl. (1983) 32: 76
- 50) Pincus G., White P.: On the inheritance of
diabetes mellitus. Am. J. med. Science (1933) I: 186
- 51) Platz P., Jakobsen B.K., Morling N., Nerup J.,
et al.: HLA-D- and -DR-Antigens in genetic analysis
of insulin dependent diabetes mellitus.
Diabetologia (1981) 21: 108

- 52) Pozzilli P., Zuccarini O., Lavicoli M.,
Andreani D., Spencer K.M., Bottazzo G.F.,
Cudworth G.: Monoclonal antibodies defined
abnormalities of T-lymphocytes in type I diabetes.
Diabetes (1983) 32: 91
- 53) Pozzilli P., Sensi M., Al-Sakkaf L., Tarn A.,
Zuccarini O., Bottazzo G.F.: Prospective study
of lymphocyte subsets in subjects genetically
susceptible to type I diabetes. Diabetologia
(1984) 27: 132-135
- 54) Pujol-Borrell R., Khovry E.L., Bottazzo G.F.: Islet
cell surface antibodies in type I diabetes mellitus:
Use of human fetal pancreas cultures as substrate.
Diabetologia (1982) 22: 89-95
- 55) Raghu P., Johnston C., Beard J.C., Bergman R.,
McCulloch D.K., Palmer J.P.: Reduced insulin
sensitivity in nondiabetic, HLA-identical siblings
of Insulin-dependent diabetic subjects.
Diabetes (1985) 34: 991-994
- 56) Riley W., MacLaren M.: Islet-cell antibodies
are seldom transient. Lancet (1984) 1: 1351-1352
- 57) Rotter J. I., Rimoin D. L.: The genetics of glucose
intolerance disorders. Am. J. Med.(1981) 70: 116 - 126
- 58) Rubenstein P., Walker M. E., Fedun B., Witt M. E.,
Cooper L. Z., Ginsberg-Fellner F.: Diabetes (1982) 31:
1088-1091
- 59) Schmidt, F.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und
Fructose nebeneinander. Klin. Wochenschr. (1961) 39: 1244

- 60) Schöffling K.: Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus. Boeker W. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart (1977)
- 61) Schöffling K., Mehnert H.: Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Verlauf und Prognose. Diabetologie in Klinik und Praxis (1984) 2: 33-65
- 62) Scholz S., Albert E.: HLA and diseases: Involvement of more than one HLA-linked determinant of disease susceptibility. Immunol. Rev. (1983) 70: 77-88
- 63) Srikanta S., Ganda O.P., Jackson R.A., Brink S.J., Fleischnick E., Yunis E., Alper C., Soeldner J.S., Eisenbarth G. S.: Pre-type 1 (insulin-dependent) diabetes: common endocrinological course despite immunological and immunogenetic heterogeneity. Diabetologia (1984) 27:146-148
- 64) Srikanta S., Ganda O.P., Rabizadeh A., Soeldner J.S., Eisenbarth G.S.: First-degree relatives of patients with type I diabetes: islet-cell antibodies and abnormal insulin secretion. New Engl. J. Med. (1985) 313: 461-464
- 65) Tattersall R.B., Pyke D.A.: Diabetes in identical twins. Lancet (1972) 2: 1120
- 66) Terasaki P. J., McClelland J.D.: Nature (1964) 204: 998-1000
- 67) Weber B.: In: Brook CGD (ed.): Clinical paediatric endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Melbourne (1981): 578-615
- 68) Weber B.: Pathogenese des Insulinabhängigen (Typ I) Diabetes mellitus. Monatsschr. Kinderheilk. (1985) 133: 355-363

- 69) Weinberg C.R., Dornan T.L., Hansen J.A.,
Raghu P.K., Palmer J.P.: HLA-related heterogeneity
in seasonal patterns of diagnosis in Type 1
(insulin-dependent) diabetes. Diabetologia
(1984) 26: 199-202
- 70) White P.: The inheritance of diabetes. Med.
Clin. N. Amer. (1965) 49: 857
- 71) Wolf E., Spencer K. M., Cudworth A. G.: The genetic
susceptibility to Type I (insulin-dependent) diabetes:
Analysis of the HLA-DR association. Diabetologia (1983) 24:
224-230
- 72) Wolfram G.: Fettsucht. In: Mehnert H. (Hrsg.):
Stoffwechselkrankheiten. Thieme, Stuttgart (1985)
3. Aufl.: 69-89
- 73) Ziegler A.: Zelluläre Immunphänomene bei der
Manifestation des Typ I Diabetes mellitus.
Dissertation, Univ. München (1986)

FORSCHERGRUPPE DIABETES

Gemeinsam: Leitung Prof. Dr. O. Wieland (Biochemie) und Prof. Dr. H. Mehnert (Klinik)

Sehr verehrte Frau
sehr geehrter Herr

Sie befinden oder befanden sich wegen eines insulinpflichtigen jugendlichen Diabetes mellitus in unserer ambulanten ärztlichen Behandlung. Heute bitten wir Sie auf diesem Wege um Ihre Unterstützung in folgender Sache:

Wie Sie wissen, haben Blutsverwandte von Diabetikern - im Vergleich zu Familien ohne bekannte Fälle von Zuckerkrankheit - ein deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls einmal an Diabetes zu erkranken. Zu dem besonders gefährdeten Personenkreis zählen vor allem Geschwister, Eltern und evtl. auch Kinder von Diabetikern. Leider ist mit herkömmlichen Vorsorgeuntersuchungen wie der Blutzuckerbestimmung kein gezielte Vorhersage möglich, welche dieser Personen tatsächlich einmal an Diabetes erkranken werden.

Nun haben in den letzten Jahren in Amerika und Großbritannien durch geführte Untersuchungen gezeigt, daß bei etwa 10 % der Blutsverwandten ersten Grades von insulinpflichtigen Diabetikern zum Teil schon Jahre vor dem eigentlichen Auftreten einer diabetischen Stoffwechselstörung spezielle sog. Antikörper gegen die eigenen insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse nachweisbar sind. Auch wir befassen uns seit einiger Zeit mit der Erprobung dieses Früherkennungstests und würden daher gerne eine entsprechende Untersuchung, die durch eine einfache Blutentnahme möglich ist, an Ihren Verwandten, d. h. Geschwistern, Eltern und evtl. Kindern durchführen.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt schlagen wir Ihrer Familie als vorläufigen Termin zur Blutentnahme den1984 (~~Bitte nüchtern~~ .00 bis .00 Uhr, Diabetesambulanz Bau V) vor. Sollte Ihnen ein anderer Termin besser gelegen sein, so wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie uns dies telefonisch (3068-7430 FrL. Polz/FrL. Soldau) mitteile würden. Die Untersuchung erfolgt kostenfrei. Das Ergebnis wird den Teilnehmern und - auf Wunsch - auch den Hausärzten selbstverständlich mitgeteilt.

Mit freundlichem Gruß

Ihre



Prof. Dr. H. Mehnert



Dr. Th. Lander

Diabetes mellitus - FAMILIENSTUDIE

1. Patient:.....
Name Vorname

.....
Geb.Dat. Diabetesdauer

.....
Straße, Hsnr. Ort Tel.Nr.

.....
Zahl der Geschwister Kinder leb.Eltern

2. Proband:.....
Name Vorname Verw.Grad

.....
Geb.Dat. Größe Gewicht

.....
Straße, Hsnr. Ort Tel.Nr.

.....
Zahl der Kinder

Kinderkrankheiten:.....

.....

.....

Sonstige frühere oder bestehende Erkrankungen bzw. Operationen:.....

.....

.....

.....

.....

Derzeitige Medikamente:.....

.....

.....

Inselzellantikörper:

Blutentnahme:

Bescheidnr.:

Weitere Befunde siehe umseitig !

FORSCHERGRUPPE DIABETES

Gemeinsamr. Leitung Prof. Dr. D. Wieland (Biochemie) und Prof. Dr. H. Mehner (Klinik)

Sehr geehrte Frau
Sehr geehrter Herr

im Rahmen unserer Untersuchungen zur Früherkennung von Diabetes mellitus haben Sie sich bereit erklärt, an unserer Familienstudie teilzunehmen und sich dafür vor kurzem in unserer Ambulanz zur Blutentnahme eingefunden. Wie vereinbart, teilen wir Ihnen nun das Ergebnis unserer Blutuntersuchung auf "Antikörper gegen die eigene Bauchspeicheldrüse" mit:

Negativ, d.h.: im Blut waren keine Antikörper nachzuweisen. Das ist der Normalbefund. Demnach ist das Auftreten eines insulinabhängigen Diabetes mellitus in nächster Zeit sehr unwahrscheinlich.

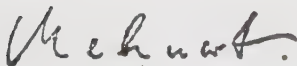
Positiv, d.h.: im Blut waren Antikörper nachzuweisen. Ein Ausbruch eines insulinabhängigen Diabetes mellitus in nächster Zeit ist nicht ganz auszuschließen. In jedem Fall erscheint eine weitere Beobachtung angezeigt. Wir werden Sie über geplante Maßnahmen in nächster Zeit verständigen.

Neben dieser Untersuchung wurde auch die Blutzuckerkontrolle durchgeführt (Normalwert: 70 - 120 mg%):

mg%, d.h.: Ihr Blutzuckerspiegel ist: normal
 mäßig erhöht
 zu hoch

Für Ihre Mitarbeit möchten wir uns herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. M. Mehner



Dr. Th. Lander

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Standl für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. H. Kolb danke ich für die Bestimmung der Inselzellantikörper, Herrn Prof. Dr. E. Albert für die Typisierung der HLA-Antigene und besonders Herrn Dr. Th. Lander und Frau Dr. A. Ziegler für die Lymphozytentypisierung im Immunologischen Labor und die tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Michael Jung für das freundschaftliche und kollegiale Verhältnis bei der Betreuung und Untersuchung der Probanden.

Fa. Chemodata danke ich für die zur Verfügungstellung ihrer Computeranlagen und besonders Herrn Dr. rer. nat. Heinz Saller für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Mehnert möchte ich für das Entgegenkommen danken, Patientengut und Einrichtungen seiner Abteilung zur Verfügung zu stellen, um diese Arbeit zu ermöglichen.

LEBENS LAUF

Johanna Seibuchner

18.01.1960	geboren in Neumarkt/St. Veit Eltern: Englbert und Maria Seibuchner
1966 - 1970	Grundschule Pleiskirchen
1970 - 1979	Gymnasium der Engl. Frl., Altötting
27.06.1979	Reifeprüfung
1979 - 1980	Krankenpflegepraktikum
1980 - 1986	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
24.08.1982	Ärztliche Vorprüfung
19.08.1983	1. Teil der Ärztlichen Prüfung
23.08.1985	2. Teil der Ärztlichen Prüfung
1985 - 1986	Praktisches Jahr: - Chirurgie im Städt. Krankenhaus München-Neuperlach - Pädiatrie im Kreiskrankenhaus Rosenheim - Innere Medizin im Städt. Krankenhaus München-Schwabing
30.10.1986	3. Teil der Ärztlichen Prüfung
13.11.1986	Approbation als Arzt
seit	
01.04.1987	Assistenzärztin der Anästhesie im Kreiskrankenhaus Dachau

